

SÉRIE A, N° 4405

N° D'ORDRE : 5253

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

NGUYEN BA . MUOI

née NGUYEN . HAC . HUONG . THU

1^{re} THÈSE. -

ETUDE DU PHENOMENE DE TACHYPHYLAXIE.
ACTION DE L'EPHEDRINE SUR LES ARTERES ISOLEES.

2^e THÈSE. - Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 16 décembre 1964 devant la Commission d'examen.

M.	A. M.	MONNIER	Président
Mlle.	C.	VEIL	} Examineurs
M.	P.	LAGET	
M.	G.	VALETTE	Invité

SÉRIE A, N° 4405

N° D'ORDRE : 5253

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

NGUYEN BA . MUOI

née NGUYEN . HAC . HUONG . THU

1^{re} THÈSE. -

ETUDE DU PHENOMENE DE TACHYPHYLAXIE.
ACTION DE L'EPHEDRINE SUR LES ARTERES ISOLEES.

2^e THÈSE. - Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 16 décembre 1964 devant la Commission d'examen.

M.	A. M.	MONNIER	Président
Mlle.	C.	VEIL	} Examineurs
M.	P.	LAGET	
M.	G.	VALETTE	Invité



(Janvier 1964)

FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE PARIS

- PROFESSEURS -

Doyen ... M. ZAMANSKY.

G. JULIA	T Analyse supérieure & algèbre supérieure.
PRENANT	T Anatomie et Histologie comparée
GRASSÉ	T Evolution des êtres organisés.
PREVOST	T Chimie organique.
WYART	T Minéralo & Cristal.
TEISSIER	T Zoologie.
MANGENOT	T Biol. Végét. (Orsay)
AUGER	T Physique quantique et relativité.
MONNIER	T Physiologie générale.
PIVETEAU	T Paléontologie.
ROCARD	T Physique (ENS).
CARTAN	T Mathématiques (ENS).
LAFFITTE	T Chimie générale.
FAVARD	T Géométrie supérieure.
COULOMB	T Physique du globe.
Mlle COUSIN	T Biol. animale (SPCN).
CHRETIEN	T Chimie minérale.
DRACH	T Zoologie.
KASTLER	T Physique ENS
EPHRUSSI	T Génétique.
RIVIERE	T géol. SPCN & Sédimentologie (Orsay).
GAUTHERET	T Biologie Vég. (PCB).
LUCAS R.	T Recherches Physiques.
THOMAS A.	T Biologie cellulaire.
ARNULF	T Optique appliquée.
MORAND	T Physique Enseignement.
SOLEILLET	T Physique (PCB).
FORTIER	T Mécanique Exp. des Fluides.
PETIT	T Biologie Maritime.
QUENEY	T Météor. & Dynamique atmos- phérique.
GALLIEN	T Embryologie.
EICHHORN	T Botanique.
DE CUGNAC	T Biologie Vég. (SPCN)
Mlle CAUCHOIS	T Chimie Physique.
THELLIER	T Physique du globe.
L'HERITIER	T Biol. générale (Orsay).

GRIVET	T Radioélectricité (Ors.).
PONCIN	T Mécanique générale.
DUBREIL	T Arithm. & Théorie des Nombres.
QUELET	T Chimie organique.
CAGNIARD	T Géophysique appliquée.
CHAMPETIER	T Chimie macromolécul.
CUVILLIER	T Micropaléontologie.
JUNG	T Géologie.
TRILLAT	T Microscopie et diffraction électro.
WIEMANN	T Chimie organ. & struc.
JACQUINOT	T Spectroscopie & Phys. céleste (Orsay).
VASSY	T Physique de l'Atmosph.
DESTOUCHES	T Théorie Physique
AMIEL	T Chimie générale.
HOCART	T Minéralo & Cristallog.
J. P. MATHIEU	T Physique Optique.
COUTEAUX	T Cytologie.
MAY	T Zoologie (Orsay).
CHOQUET	T Théorie des fonctions et Topologie.
FELDMANN	T Biologie végét. marine.
GUINIER	T Physique des Solides. (Orsay).
JOST	T Physiologie comparée.
FORTET	T Calcul des Probabilité et Phys. méthemat.
SCHWARTZ	T calcul diff. & Intégral.
CHOUARD	T Physiologie végétale.
MALAVARD	T Aviation (Tech. Aéron.)
BRELOT	T Calcul diff. & Intégr.
NORMANT	T Synthèse organique.
BENARD	T Chimie minérale.
BUVAT	T Botanique (ENS)
DUGUE	T Statistiques Mathém.
SOULAIRAC	T Psychophysiologie.
ULRICH	T Physiol. Vég. Appliq.
MARECHAL	T Optique théor. & Appli.
KIRRMANN	T Théories chimiques.
CHADEFAUD	T Botanique.
Mlle Le BRETON	T Physiol. de la Nutrit.
LELONG	T Application de l'analyse à la géométrie.
DEVILLERS	T Anatomie & Hist. Compar.
EHRESMANN	T Topologie Algébrique.
FRANCON	T Physique (SPCN).
GLANGEAUD	T Géographie Phys. & Géol.
GODEMENT	T Mathématiques (MGP)
PISOT	T Tech. Math. de la Phys.

ROCH	T Géologie.
SCHATZMANN	T Astrophysique.
TERMIER	T Géologie générale.
ZAMANSKY	T Mathématiques générales.
LENNUIER	T Physique (MGP).
RIZET	T Génétique (Orsay)
ROUTHIER	T Géologie appliquée.
Mme TONNELAT	T Physique théorique.
DIXMIER	T Mathématiques (MPC).
SOUCHAY	T Chimie générale.
AIGRAIN	T Electrotechnique géné.
BRUSSET	T Chimie systématique.
M. LEVY	T Physique théorique des hautes énergies (Orsay).
Mme CHAIX	T Chimie biologique.
Mme HUREL-PY	T Biologie végét. (PCB).
PIAUX	T Chimie (MPC).
BRUN	T Mécanique théorique des fluides.
LEDERER	T Chimie biolog. (Orsay)
Mme DUBRELL	T Mathématiques (Agrég.)
Mme LELONG	T Mathématiques II (ENS).
BELLAIR	T Géologie (SPCN).
COTTE	T Physique électricité.
DUBOIS J. E.	T Chimie organique.
LAMOTTE	T Zoologie (ENS).
MICHEL A.	T Chimie minérale (Orsay).
OLMER	T Energétique générale.
ROUAULT	T Electricité (Orsay).
GAUTHIER	T Mécanique appliquée.
BARCHEWITZ	T Chimie Physique.
BROSSEL	T Physique atomique.
BUSER	T Physiologie comparée.
CAMUS	T Physiologie Vég. Orsay.
CASTAING	T Physique II Therm. (Ors.).
CURIEN	T Minéralo & cristallog.
MOYSE	T Physiol. Végét. (Orsay).
NOIROT	T Evolution des Etres Org.
PANNETIER	T Chimie générale.
POSSOMPES	T Zoologie.
PULLMANN	T Chimie quantique.
TEILLAC	T Physique Nucl. & Radio-activité (Orsay).
TONNELAT	T Biol. Physico-chim. (Ors.)
VILLE	T Econométrie.
WILLEMART	T Chimie PCB.
DODE	T Chimie (Orsay).
FREYMANN	T Recherches Physiques.
GUINOCHE	T Biol. Vég. SPCN (Orsay).

ROLLET	T Chimie minérale.
Mlle JOSIEN	T Chimie SPCN.
CHEVALLEY	T Géométrie algéb. et théorie des groupes.
ARNOULT	T Electronique (Orsay)
CHAPELLE	T Physique I (Orsay).
DELANGE	T Mathématiques I (Orsay).
DENY	T Mathématique Génér. (Orsay).
GERMAIN	T Mécanique théor. des fluides.
LUCAS G.	T Géologie.
ALLARD	T Chimie Physique.
BERTHELOT	T Phys. des particules Fondamentales (Orsay).
BRICARD	T Météor. et Physique de l'Atmosphère.
Mme ALBE-FESSARD	T Psycho-physiol.
FRIEDEL	T Physique des solides. (Orsay)
M. JULIA	T Etudes des Moléculaires complexes.
LENDER	T Biol. Animale SPCN (Ors.)
MAGAT	T Physico-Chimie des radio- éléments
Mlle QUINTIN	T Electrochimie.
MONOD	T Chimie du métabolisme.
BENOIT	T Physiol. animale (Orsay).
De POSSEL	T Analyse numérique.
CHARLOT	T Chimie analytique.
LEMEE	T Ecologie Vég. (Orsay).
GUERIN	T Chimie MPC (Orsay).
CHATELET M.	T Chimie PCB.
JEAN	T Physique Nucl. (Orsay).
MATTLER	T Physique SPCN.
BERGERARD	T Zoologie (Orsay).
BERTEIN	T Electronique (Orsay).
BOUSSIÈRES	T Radiochimie.
Mme COUTURE	T Thermo & Méca. Physique.
ELLENBERGER	T Géologie des grandes régions du globe.
FRANC	T Biologie animale PCB
SCHNELL	Botanique tropicale.
STOLKOWSKI	T Physiologie végétale.
ACHER	T Chimie Biologique.
BAUDOIN	Biologie animale PCB.
BEAUMONT	Biologie animale SPCN.
BLAMONT	T Géophysique-ionosphère.
BOURREAU	T Botanique.
CURIE D.	Physique MGP
DURAND-DELGA	T Géologie.
FREQN.	T Chimie organique (Orsay)

HELLER	T Physiol. végétale.
TORTRAT	T Calcul des Probabilités
CAILLEUX	T Géologie (SPCN)
MAGNAN	T Physique SPCN.
DAUDEL	T Mécanique ondulatoire. appli. à la chimie Théor. & à la Phys. Nucléaire.
Mlle FOURCROY	Biologie végét., SPCN.
Mme CHOQUET-BRUHAT	T Mécan. Analytique et Méca. céleste.
Mlle VEIL	T Physiologie générale.
LWOFF	T Microbiologie.
SIESTRUNCK	T Mécan. Phys. & Expérim.
LACOMBE	T Métallurgie des métaux Nucléaires (Orsay).
BROCHARD	T Physique PCB (Orsay).
CABANNES	T Mécanique générale.
LESIEUR	T Mathématiques I (Orsay).
MAZET	T Méca. générale (Orsay).
CAIRE	Géographie et phys. et Géol. Dynamique.
COMOLET	T Mécanique des Fluides.
CORABOEUF	T Physiol. animale (Orsay).
DELLOUE	Physique de l'exosphère
GORENFLOT	Botanique II (Orsay).
HOUILLON	Biologie animale PCB
JULLIEN J.	Chimie SPCN (Orsay).
MALGRANGE	T Technique Math. de la Physique (Orsay).
OLIVIER	Anthropologie.
NOZERAN	T Botanique II (Orsay).
BLANC-LAPIERRE	T Phys. ENS (Orsay).
CHEVAUGEON	T Botanique (Orsay).
KAHANE	T Mathématiques (Orsay).
SAMUEL	T Mathématiques ENS féminines
KOURGANOFF	T Astronomie (Orsay).
THIRY	T Mécanique céleste.
ABELES	Physique SPCN.
AMAT	T Physique PCB.
AUBOIN	T Géologie.
Mme BENOIT-GUEUTAL	T Phys. Nucléaire et radioactivité (Orsay).
BOUGIS	Biologie marine (Villefranche s/ Mer).
BRUHAT	T Mathématiques MPC.
BRUNN	T Géologie historique (Ors.)
CHABRAL	T Physique MGP (Orsay).
DEHEUVELS	T Mathématique Propé.

D'ESPAGNAT	T Physique théorique (Orsay).
FURON	T Géologie SPCN.
Mme GANS	T Génétique.
GENEVES	Biologie végétale PCB.
GUILBERT	Physique (CUS Orléans).
HUPE	T Pétrographie.
HOLLANDE	T Biologie générale.
LIONS	T analyse numérique.
MAITTE	T Chimie PCB.
MEYER	Physique propédeutique.
NICOLAS	Géologie appliquée.
PANIGEL	Biologie générale.
RAVIER	Pétrographie.
ROSEAU	T Méca. théor. des fluides.
ROUBINE	T Electronique.
SILBER	T Chimie PCB.
UEBERSFELD	T Electronique.
YVON	T Théories Physiques.
HERVE	T Mathématiques.
NERON	T Mathémat. MPC (Orsay).
Mme PECKER-WIMEL	T Astrophysique.
BALKANSKY	Physique MPC.
LE CORRE	T Electricité.
DELCROIX	T Physique théorique (Orsay).
GOURDIN	Phys. Théor. des Hautes-Energies (Orsay).
LEHMANN	T Phys. Exp. des Hautes Energies (Orsay)
NATAF	T Physique nucléaire et radioactivité (Orsay).
ECHALIER	Biologie animale PCB.
BARRAUD	Physiologie cellulaire.
LIORET	Physiologie végét. Orsay.
DARS	Géologie struc. & Géol. appliquée.
CAMEFORT	T Botanique (agrégation).
VICHNIEWSKY	T Mécanique industrielle.
BLAQUIERE	Electronique (Orsay).
ARNOUS	T Physique théorique.
TATIBOUET	Chimie (CSU Orléans).
MALLIAVIN	T Mathématique propé. Orsay.
GAUDEMAR	Chimie Propéd.
PEREZ Y JORBA	Phys. Exp. des Hautes énergies (Orsay).
DAVID	T Chimie (Agrég. Orsay).
BROUSSE	T. Mécanique théorique.

LE SECRETAIRE GENERAL . . .

R. POULLAIN.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR A. M. MONNIER

Professeur titulaire de la chaire de Physiologie Générale
de la Faculté des Sciences de Paris,
Membre de l'Académie nationale de Médecine,

En témoignage de notre respectueuse gratitude.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR G. VALETTE

Doyen de la Faculté de Pharmacie de Paris
Professeur titulaire de la chaire de Pharmacodynamie
de la Faculté de Pharmacie de Paris,
Membre de l'Académie nationale de Médecine,

En témoignage de notre profonde reconnaissance.

A Mademoiselle le Professeur C. VEIL

A Monsieur le Professeur P. LAGET

A Monsieur le Professeur P. ROSSIGNOL

Qu'ils agréent l'expression de nos
respectueux et vifs remerciements.

A la mémoire de Mon Père

A Ma Mère

A Mon Mari

En faible gage de mon affection.

A Tous les Miens.

PREMIERE PARTIE

	Pages
<u>INTRODUCTION</u>	5
 <u>CHAPITRE I -</u>	
<u>LA TACHYPHYLAXIE DANS LE CADRE DES THEORIES GENERALES DU MODE D'ACTION DES DROGUES.</u>	9
A - DEFINITION	10
B - LA TACHYPHYLAXIE ET LA THEORIE DES RECEPTEURS	11
C - LA TACHYPHYLAXIE ET L'INTERPRETA- TION DES PHENOMENES DE POTENTIALI- SATION ET D'ANTAGONISME	14
 <u>CHAPITRE II -</u>	
<u>LA TACHYPHYLAXIE DANS LE CAS DES SYMPATHOMIMETIQUES</u>	23
A - MISE EN EVIDENCE EXPERIMENTALE	24
1. Tachyphylaxie dans le cas de l'éphédrine	
2. Autres substances sympathomimétiques donnant lieu à la tachyphylaxie	
B - ETAT DE NOS CONNAISSANCES SUR LE META- BOLISME DES SYMPATHOMIMETIQUES.....	27
1. <u>Métabolisme des pyrocatecholamines</u>	
. Biosynthèse	
. Stockage et libération	
. Dégradation	

2. Métabolisme des phényléthylamines
3. Métabolisme des phénylisopropylamines.

C - THEORIES ACTUELLES DE LA TACHYPHYLAXIE DANS LE CAS DES SYMPATHOMIMETIQUES. 36

1. Théories invoquant la fixation
2. Théories invoquant la déplétion

CHAPITRE III -

EMPLOI DES ORGANES ISOLEES POUR L'ETUDE DE LA TACHYPHYLAXIE. 43

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE IV -

MISE AU POINT D'UNE METHODE D'ETUDE DES SUBSTANCES VASOMOTRICES SUR L'AORTE ISOLEE DU RAT. 47

A - DESCRIPTION DE LA METHODE 48

B - ETUDE CRITIQUE DES METHODES UTILISANT LES FRAGMENTS D'ARTERES ISOLEES 51

C - APPLICATION AU DOSAGE DE L'ADRENALINE 53

- Technique
- Résultats
- Conclusion .

CHAPITRE V -

LA TACHYPHYLAXIE PAR L'EPHEDRINE SEULE. 61

A - ESSAIS D'OBTENTION DE LA TACHYPHYLAXIE PAR AFFUSIONS REPETEES. 62

B - MISE EN EVIDENCE DE LA TACHYPHYLAXIE AUX EFFETS VASCULAIRES DE L'EPHEDRINE SUR L'ANIMAL ENTIER (RAT)	64
- Technique	
- Résultats	
- Discussion	

CHAPITRE VI -

<u>LA TACHYPHYLAXIE PAR ACTION CONJOINTE DE L'EPHEDRINE ET DE L'ADRENALINE.....</u>	67
A - MISE EN EVIDENCE	68
1. Affusion simultanée	
2. Affusion alternée	
B - ETUDE DES CONCENTRATIONS RELATIVES OPTIMALES EN EPHEDRINE ET EN ADRENA- LINE.	75
C - REMPLACEMENT DE L'EPHEDRINE PAR LA TYRAMINE ET DE L'ADRENALINE PAR LA NORADRENALINE	80
1. Etude de l'effet des concentrations relatives en éphédrine et en noradrénaline sur la ta- chyphylaxie	
2. Etude de l'effet des concentrations relatives en tyramine et en adrénaline sur la tachyphy- laxie	
3. Etude de l'effet des concentrations relatives en tyramine et en noradrénaline sur la tachyphylaxie	
4. Interprétation mathématique des résultats.....	
5. Conclusions	
D - ACTION CONJOINTE DE L'EPHEDRINE ET DE L'ADRENALINE SUR L'AORTE ISOLEE DE LA- PIN.....	94
- Méthode	
- Résultats	
- Discussion	

E - EFFETS DES INHIBITEURS DU CATABOLISME DES AMINES SYMPATHIQUES.	100
1. Expériences avec le d-catéchol, inhibiteur de l'O-méthyltransférase	
a) Recherche des doses potentialisatrices de l'action de l'adrénaline.	
- Méthode	
- Résultats	
b) Interférence de d-catéchol sur la concen- tration d'adrénaline développant le phéno- mène de tachyphylaxie à l'éphédrine	
- Méthode	
- Résultats	
- Discussion	
2. Expériences avec l'iproniazide, inhibiteur de la monoaminoxidase.	
a) Par action directe sur la préparation d'aorte isolée de Rat	
- Méthode	
- Résultats	
b) Par injection à l'animal avant l'expérience	
- Méthode	
- Résultats	
- Discussion	
F - ETUDE DE LA SPECIFICITE DE L'ACTION CONTRACTURANTE DE L'ADRENALINE DANS LA TACHYPHYLAXIE A L'EPHEDRINE.....	108
Expériences avec la vasopressine.	
- Méthode	
- Résultats	
- Conclusion .	
DISCUSSION.	111
CONCLUSIONS.	115
BIBLIOGRAPHIE.	117

INTRODUCTION

Le phénomène de tachyphylaxie représente à l'heure actuelle un problème de pharmacologie théorique et pratique qui est encore loin d'être résolu. De nombreux pharmacologues ont consacré leurs travaux à l'étude de ce phénomène et ont apporté de nombreuses observations et hypothèses au sujet de son déterminisme. Mais, les théories émises jusqu'à présent sur les causes de la tachyphylaxie ne semblent être valables qu'en partie pour l'explication de tous les faits observés expérimentalement.

Diverses substances d'origine naturelle ou synthétique permettent de mettre en évidence l'aspect tachyphylactique des réponses pharmacologiques. L'apparition de cet effet avec une substance donnée dépend de plusieurs facteurs tels que la stabilité au contact des tissus et humeurs ou la vitesse d'élimination et aussi de certaines conditions expérimentales comme la dose utilisée, la fréquence d'administration, l'état de réactivité de l'animal au moment de l'expérience, le tonus des systèmes sympathique et parasympathique, la teneur en substances médiatrices dans les tissus, etc. . .

La tachyphylaxie peut être observée chez l'animal entier, sur des territoires limités et sur des organes isolés divers. Il est assez rare qu'une substance donnée fasse apparaître ce phénomène sur l'ensemble des territoires de l'organisme.

On se rend compte ainsi que pour une même substance, il est difficile d'étudier toutes les conditions d'apparition et de persistance du phénomène et l'intervention des médiateurs chimiques dans son déroulement.

Les substances qui donnent lieu à la tachyphylaxie sont nombreuses et appartiennent à divers groupes pharmacologiques. Notre choix s'est porté sur l'éphédrine, un sympathomimétique dont le mécanisme d'action sur le muscle lisse est encore discuté. Certains auteurs pensent que cette substance agit en partie par libération de médiateurs sympathiques et en partie par action musculaire directe.

Notre dessein a été de préciser les facteurs qui conditionnent l'apparition de la tachyphylaxie à l'éphédrine sur un organe isolé, l'aorte isolée de Rat qui, dans les conditions expérimentales habituelles, ne donne pas de diminution d'intensité des réponses pharmacologiques lors de l'administration répétée de la substance étudiée. L'aorte isolée est capable de donner des réponses contracturantes à la fois par l'action de l'éphédrine et par celle des médiateurs sympathiques (adrénaline, noradrénaline), ceci la rend différente des autres préparations de muscles lisses, comme par exemple l'utérus de cobaye impubère qui répond par une contraction à l'éphédrine tandis qu'il reste généralement insensible à l'action de l'adrénaline.

Dans la première partie de notre travail, nous exposons les théories générales du mode d'action des drogues et nous faisons état des connaissances actuelles concernant la tachyphylaxie observée au cours de l'action des sympathomimétiques. D'autre part, nous montrons l'intérêt tout particulier de l'emploi des organes isolés pour l'étude de la tachyphylaxie.

Dans la deuxième partie qui concerne nos travaux personnels, nous décrivons tout d'abord une méthode d'étude des substances vasomotrices sur l'aorte isolée de Rat, méthode qui nous permettra d'étudier ensuite la tachyphylaxie à l'éphédrine seule et la tachyphylaxie par action conjointe de l'éphédrine et de l'adrénaline sur l'aorte isolée de Rat.

Nous rapportons ainsi les résultats de nos expériences dans lesquels l'action de l'éphédrine sur l'organe isolé a été étudiée en intercalant dans la succession des doses répétées d'éphédrine introduites dans le bain, une quantité convenable de médiateurs sympathiques comme l'adrénaline et la noradrénaline. Les conclusions de telles expériences nous amèneront à préciser l'influence et le rôle des médiateurs sympathiques dans le mécanisme de la tachyphylaxie à l'éphédrine sur l'aorte isolée.

Qu'il nous soit permis d'exprimer ici notre respectueuse gratitude à Monsieur le Professeur A. M. MONNIER pour avoir bien voulu guider nos premiers pas dans la recherche ; pour l'intérêt qu'il n'a cessé de porter à notre travail et pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence du jury de cette thèse.

Nous ne saurions assez exprimer notre profonde reconnaissance à Monsieur le Doyen G. VALETTE qui a bien voulu nous accueillir dans son Laboratoire de la Faculté de Pharmacie de Paris, nous a confié le sujet de cette étude et nous a accordé avec haute bienveillance ses conseils et directives.

Nous tenons également à remercier Mademoiselle le Professeur C. VEIL et Monsieur le Professeur P. LAGET de l'attention qu'ils ont bien voulu porter à notre thèse, après nous avoir accueillie avec beaucoup de sympathie et avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur P. ROSSIGNOL, nous renouvelons nos remerciements les plus vifs pour l'aide généreuse et les précieux conseils qu'il a bien voulu nous accorder avec grande sollicitude.

Nos remerciements vont aussi à Monsieur le Professeur J. GUY qui a bien voulu faire l'étude statistique de nos résultats de dosage de l'adrénaline sur l'aorte isolée de Rat ; nous lui devons en particulier leur interprétation mathématique.

Nous remercions également Monsieur le Professeur Y. COHEN d'avoir suivi avec intérêt les progrès de nos recherches et d'avoir toujours manifesté sa sympathie à notre égard.

Nous prions Mademoiselle H. MORIN, Chef de Travaux Pratiques à la Faculté de Pharmacie de Paris, de bien vouloir accepter l'assurance de notre vive gratitude pour les nombreux encouragements qu'elle nous a largement prodigués.

A tous nos camarades du Laboratoire de Pharmacodynamie ainsi qu'à tous nos amis dont le soutien moral et l'aide cordiale nous ont été précieux au long de ces recherches, nous voulons exprimer notre vive sympathie et nos remerciements.

Première Partie

CHAPITRE I.

LA TACHYPHYLAXIE DANS LE CADRE DES THEORIES
GENERALES DU MODE D'ACTION DES DROGUES

o0o

A - DEFINITION

Le mot tachyphylaxie a été forgé à partir des deux mots grecs :
 ταχὺς = rapide et φύλαξις = protection par CHAMPY et
 GLEY en 1911 pour désigner l'insensibilisation rapide de l'organisme
 à l'hormone du corps jaune qui, lors des premières injections, pro-
 voquait chez le Lapin des chocs convulsifs très sévères.

En fait, l'acception actuelle de ce terme a subi quelque varia-
 tion et l'on peut maintenant définir la tachyphylaxie selon CHEVILLARD
 (1963) ou selon SAVINI (1964) comme « l'atténuation, la disparition ou
 même l'inversion d'un phénomène biologique observable au cours de
 l'administration répétée à brefs intervalles de certaines substances ».
 On trouvera dans les mémoires des deux auteurs précédents de nom-
 breux exemples de substances susceptibles de présenter lors de leur
 action des phénomènes de tachyphylaxie.

B - LA TACHYPHYLAXIE ET LA THEORIE DES RECEPTEURS.

La plupart des pharmacologistes admettent actuellement que l'action pharmacodynamique de certaines substances peut être considérée comme le résultat de leur fixation sur des récepteurs spécifiques, l'occupation d'un plus ou moins grand nombre de ceux-ci se traduisant en définitive par une réponse plus ou moins grande. Il faut bien entendu faire abstraction d'effets compensateurs possibles.

Il est rare que la substance possède une action univoque ; elle peut présenter des actions secondaires attribuables à sa combinaison avec des récepteurs non spécifiques, qui peuvent constituer des "lieux de perte" (VELDSTRA, 1956). Ces actions secondaires se manifestent différemment selon la dose, les conditions expérimentales, la sensibilité et l'espèce animale sur laquelle on opère.

CLARK (1927, 1937) a été le premier à concevoir la liaison récepteur-drogue comme une réaction quantitative entre la concentration d'une drogue et son action sur les récepteurs. Cet auteur admet que :

- la réaction récepteur-drogue est réversible et obéit à la loi d'action de masse ;
- les récepteurs présentent une affinité uniforme pour la drogue ;
- l'amplitude de la réponse à la drogue est directement proportionnelle à la fraction du nombre total de récepteurs entrés en combinaison avec la drogue.

L'auteur admet également que lorsque plusieurs drogues actives ayant des affinités différentes pour les mêmes récepteurs spécifiques se combinent avec le même pourcentage de récepteurs, on obtient des réponses égales.

L'équation de CLARK exprimant l'action d'une concentration déterminée d'une drogue est la suivante :

$$A = \frac{A_M [D]}{K_D + [D]} \quad (1)$$

Dans cette formule,

- A représente l'intensité de l'action obtenue,
 A_M est l'action maximale possible (quand tous les récepteurs sont occupés),
 D est la concentration de la drogue "libre" (considérée comme égale à celle qui a été réalisée lors de l'administration ; en effet, la concentration de drogue étant toujours en excès par rapport à la concentration en récepteur, la fixation sur ces derniers ne modifie pas de façon appréciable, la concentration en drogue "libre").
 K_D est la constante de dissociation du complexe drogue-récepteur.

Si A est fonction de $\log [D]$, on obtiendra une courbe sigmoïde, ou si $\frac{1}{A}$ est fonction de $\frac{1}{[D]}$ on aura une droite avec une pente égale à $\frac{K_D}{A_M}$.

ARIËNS (1954) et STEPHENSON (1956) tentèrent d'éclairer la notion de réponse pharmacologique en faisant intervenir deux propriétés distinctes de la substance active.

D'après ARIËNS, pour une substance donnée, l'affinité est une constante qui règle le taux de formation du complexe drogue-récepteur et l'activité intrinsèque, une constante qui exprime l'intensité de l'effet pharmacologique par unité de ce complexe drogue-récepteur.

L'affinité, aussi bien que l'activité intrinsèque d'une drogue contribuent l'une et l'autre à ce qu'on appelle l'activité de cette drogue

La dose à laquelle le complexe récepteur-drogue exerce son effet maximal $[E_{\max}]$ (ou une fraction constante de ce dernier, 50 p. 100 par exemple $[E_{\max} 50]$) peut être employée comme mesure de l'affinité de la drogue pour le récepteur. On peut utiliser d'autre part l'effet maximal de la drogue comme mesure de son activité intrinsèque.

Citons également STEPHENSON, auteur de développements théoriques assez semblables où le terme "efficacité" est en pratique l'équivalent de l' "activité intrinsèque" d'ARIËNS.

Nous verrons plus loin que certaines tentatives d'expliquer la tachyphylaxie font appel à ces notions de combinaison drogue-récep-

teur et à celles qui en dérivent : affinité et activité intrinsèque. Toutefois, nous verrons dans la partie expérimentale, que dans les recherches que nous avons conduites, nous avons été amenée à mettre en jeu les effets conjoints de plusieurs substances pour pouvoir mettre en évidence dans certains cas des actions tachyphylactiques. Aux notions précédentes, il faut donc adjoindre leurs développements ultérieurs qui concernent les phénomènes de potentialisation et d'antagonisme.

ooo

C - LA TACHYPHYLAXIE ET LES PHENOMENES DE POTENTIALISATION ET D'ANTAGONISME.

On dit que deux substances agissent en synergie quand l'action d'une substance peut être accrue par l'administration simultanée d'une autre substance. Si l'action observée est équivalente à la somme des deux actions partielles, il y a synergie additive ou sommation. Si l'action globale est plus intense que la somme des actions partielles, il y a synergie renforçatrice ou potentialisation.

Il faut remarquer toutefois que, suivant les proportions relatives des deux substances, on peut passer d'un phénomène de synergie à un phénomène d'antagonisme. On dit alors qu'il y a antagonisme relatif quand l'effet final est inférieur à l'effet du composé le plus actif.

Plusieurs explications peuvent être proposées de ces phénomènes où l'on voit qu'une substance B administrée simultanément à une autre substance A peut augmenter les effets de celle-ci en rapidité, en intensité, en durée, ou peut au contraire se montrer dépourvue d'activité, même à l'opposé diminuer l'action de la substance A manifestant de la sorte un véritable antagonisme.

On pourrait invoquer, comme cause de l'action favorisante de la substance B à l'égard de la substance A, soit une augmentation d'absorption de cette dernière, soit une diminution de son excrétion - ce qui revient dans les deux cas à un accroissement de la concentration de la substance dans les tissus de l'organisme. On peut faire état aussi de phénomènes en relation plus immédiate avec l'effet pharmacologique proprement dit, et c'est surtout dans ce cas qu'il est permis d'invoquer une synergie au sens propre du terme.

On est conduit, dans ces conditions, à envisager deux sortes de phénomènes : soit l'inhibition par la substance B de la dégradation métabolique de la substance A, soit l'inhibition par cette même substance B de la fixation de la substance A sur des "lieux de perte".

Le deuxième processus fait appel à un raisonnement plus hypothétique dû à VELDSTRA (1956). Selon cet auteur, il faut admettre qu'une même substance peut se fixer sur la cellule effectrice non seulement au niveau des récepteurs R, mais encore en d'autres points où pourra s'effectuer éventuellement une transformation physico-chimique, sans qu'apparaisse de toute façon une réponse pharmacolo-

gique. Ces régions de la surface cellulaire où une fixation s'effectue sont désignées sous le nom de "lieux de perte" ou de "récepteurs secondaires".

Or, un composé peut être moins actif qu'un autre, soit parce que son activité intrinsèque est plus faible, soit parce que son affinité pour les lieux d'action est plus faible. Mais le composé en question peut également être moins actif si son affinité pour les "lieux de perte" est plus forte que son affinité pour les récepteurs spécifiques R. Il est possible même que l'affinité dudit composé pour les "lieux de perte" devienne à ce point élevée que le taux de fixation au niveau des récepteurs spécifiques R soit insuffisant pour déclencher une réponse pharmacologique.

Si, dans de telles conditions, un composé B se révélant inactif, pour les raisons qui viennent d'être indiquées, est appliqué en même temps que le composé actif A, une compétition va s'exercer entre les deux substances A et B pour les lieux de perte", de sorte qu'une plus grande quantité du composé actif A sera disponible pour se fixer sur les récepteurs spécifiques R. Il en résultera alors une exaltation de l'effet.

Il est à remarquer que cette compétition entre deux composés pour un certain type de récepteur va souvent de pair avec des analogies structurales dans le cadre des séries chimiques les plus diverses.

L'intérêt des notions précédentes pourrait rester assez limité dans la mesure où la confrontation avec les données expérimentales ne pourraient s'effectuer sur la base de relations quantitatives.

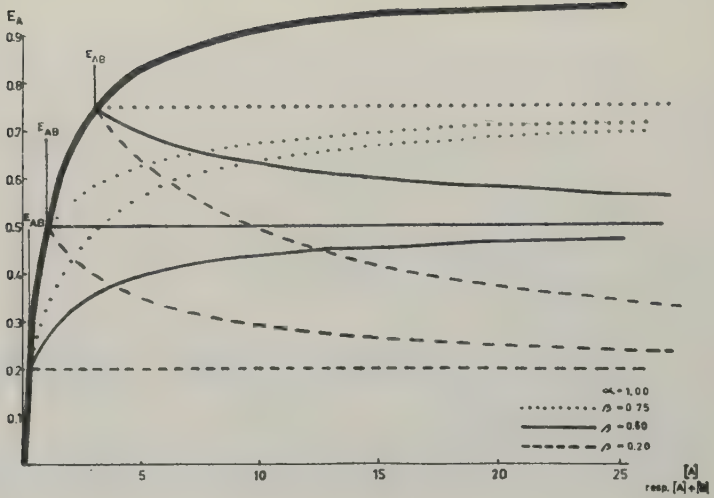
Le mérite revient à ARIENS (1954) d'avoir tenté, en se fondant sur les notions déjà citées d'affinité et d'activité intrinsèque, de développer une théorie plus quantitative de l'action conjointe de deux drogues.

Cet auteur s'est fondé sur la loi d'action de masse pour proposer une théorie de l'inhibition compétitive qui tient compte de l'affinité et de l'activité intrinsèque des drogues pour un même récepteur.

Soit E_A l'effet de la substance A et E_B l'effet de la substance B et $E_{A_{\max}}$, $E_{B_{\max}}$ les effets maximaux respectifs de A et de B.

ARIENS représente l'effet combiné de l'interaction entre deux substances A et B ayant des activités intrinsèques α et β différentes et des affinités K_A et K_B également différentes par la formule :

$$E_{AB} = \alpha [RA] + \beta [RB] \quad (2)$$



D'après ARIËNS (1954)

Fig. 1 -

- L'effet E_{AB} résulte de l'interaction entre une substance B ayant une faible activité intrinsèque et un système récepteur partiellement occupé par une substance A ayant une grande activité intrinsèque. L'activité intrinsèque de la substance A est $\alpha = 1,00$; celle de la substance B est supposée successivement égale à

0,75
à 0,50
à 0,20 -----

La courbe "grasse" représente l'effet de la substance A seule. La substance B est ajoutée après l'action de la substance A à concentrations variables suivant les courbes.

dans laquelle :

E_{AB} est l'effet global des deux substances A et B,

α et β sont les activités intrinsèques respectives de A et B.

$[RA]$ et $[RB]$ sont les concentrations respectives en complexe "récepteur-substance A" et en complexe "récepteur-substance B"

($[R]$ est la "concentration" en récepteurs libres).

Deux cas particuliers vont être discutés :

1/ L'interaction entre une substance B ayant une activité intrinsèque faible, et un système de récepteurs partiellement occupé par une substance A, ayant une activité intrinsèque élevée.

Ce cas constitue l'étude théorique de l'inhibition compétitive, l'inhibiteur étant considéré comme "inactif", c'est-à-dire ayant une activité intrinsèque voisine de 0.

L'effet combiné de deux substances A et B dont A a une activité intrinsèque élevée et B une activité intrinsèque faible, est donné par l'équation :

$$E_{AB} = r_0 \frac{\alpha K_B [A] + \beta K_A [B]}{K_A [B] + K_B [A] + K_A K_B} \quad (3)$$

Dans cette formule,

E_{AB} est l'effet global des deux substances A et B,

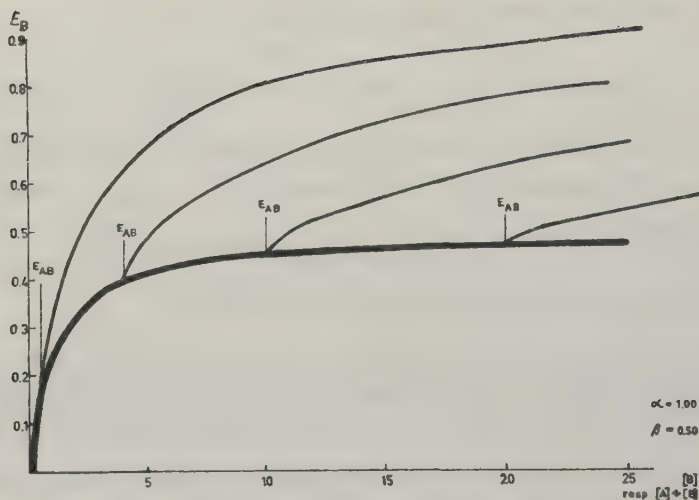
α et β sont les activités intrinsèques respectives des substances A et B.

K_A et K_B , les affinités respectives de substances A et B,

$[A]$ et $[B]$, les concentrations respectives des deux substances,

r_0 , la "concentration" totale des récepteurs, au niveau de la

préparation = $[R] + [RA] + [RB]$.



D'après ARIËNS (1954)

Fig. 2 -

L'effet E_{AB} résulte de l'interaction entre la substance A ayant une grande activité intrinsèque et un système de récepteurs partiellement occupé par une substance B ayant une faible activité intrinsèque.

La courbe "grasse" représente les effets de la substance B seule. La substance A est ajoutée après action de différentes concentrations de B.

ARIENS a étudié le résultat des différentes combinaisons de concentrations des deux substances A et B (Fig 1), il montre que :

a) Si l'effet de A seul est égal à E_{Bmax} , l'effet des deux substances, E_{AB} , est indépendant de la concentration de B (B semble être inactif).

b) Si l'effet de A seul est inférieur à E_{Bmax} , l'effet conjoint des deux substances, E_{AB} , s'accroît avec l'augmentation de concentration de B (B semble être actif).

c) Si l'effet de A seul est supérieur à E_{Bmax} , l'effet des deux substances, E_{AB} , décroît avec l'augmentation de concentration de B (B semble être inhibiteur).

d) Si les doses de B sont élevées $[B] \gg [A]$, l'effet des deux substances, E_{AB} , est indépendant de $[A]$ et est égal à E_{Bmax} .

2/ L'interaction entre une substance A ayant une activité intrinsèque élevée et un système de récepteurs partiellement occupé par une substance B ayant une activité intrinsèque faible.

Dans ce cas, l'effet global E_{AB} est toujours supérieur à l'effet de B seul (Fig. 2).

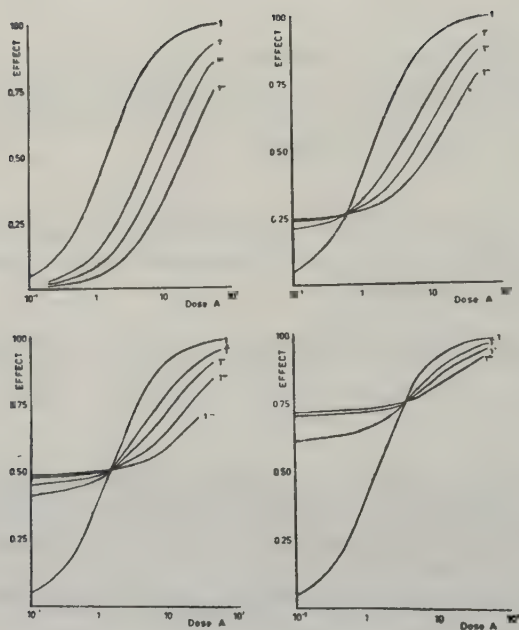
Le protocole expérimental recommandé est le suivant :

A une série de dilutions d'une substance A, on ajoute une concentration constante de substance B, et on opère ainsi avec de nouvelles séries de dilutions de A auxquelles on oppose une dose de B différant d'une série à l'autre, mais constante dans chacune d'elles. Les effets résultants sont alors mesurés.

En admettant que les affinités de A et de B pour les récepteurs sont égales ($K_A = K_B$) et que l'activité intrinsèque de A est égale à 1. La figure 3a représente les interactions de A et de B pour le cas où l'activité intrinsèque de B est égale à 0.

Le parallélisme des quatre courbes (Fig. 3a) repose sur le fait que l'effet est déterminé par le rapport A/B.

Quand les activités intrinsèques de B sont respectivement 0, 25, 0, 50 et 0, 75, on a les fig. 3b, 3c et 3d.



D'après ARIENS (1954)

Fig. 3 -

Les courbes indexées 1 sont des courbes Action/Dose d'une substance A ayant une activité intrinsèque égale à 1. Les courbes 1', 1'', 1''', 1'''' représentent les courbes Action/Dose de substances A et B agissant sur le même système de récepteurs. Les concentrations de B sont constantes pour chaque courbe mais varient d'une courbe à l'autre dans les rapports 2, 4, 8. L'activité intrinsèque de B est constante sur chaque figure et égale respectivement pour les figures a, b, c, d à 0 ; 0,25 ; 0,50 ; 0,75.

Les points d'intersection indiquent que pour la valeur de A en question, l'effet est indépendant de la concentration de B :

$$[A] = \frac{\beta \cdot K_A}{\alpha - \beta} \quad (4)$$

La valeur de $[A]$ en question est telle que E_A à ce point est égal à $E_{B\max}$.

En augmentant la valeur de l'activité intrinsèque de B, le point d'interaction se déplace le long de la courbe dose-action de A de telle sorte que $E_A = E_{B\max}$. Ainsi ce point peut être utilisé comme une mesure de l'activité de B.

Or, bien avant qu'ARIENS eût donné sa théorie mathématique de l'action conjointe de deux drogues, des auteurs américains WINDER, ANDERSON et PARKE (1948) avaient fait appel à des concepts voisins de ceux qui sont à la base de cette théorie. C'est ainsi que ces auteurs ont pu écrire à propos des phénomènes de tachyphylaxie :

«Les présentes conceptions font des phénomènes de tachyphylaxie, tachyphylaxie croisée, autopotentialisation, potentialisation croisée et interférence passive des manifestations "kaléidoscopiques" d'arrangements variés de l'occupation des points récepteurs suivant les variations de la concentration, les affinités propres, les vitesses d'élimination, les intervalles de temps, la valeur de la pente de la droite en probits rendant compte de l'occupation des récepteurs en fonction de la dose relative et du nombre d'administrations».

CHAPITRE II.

LA TACHYPHYLAXIE
DANS LE CAS DES SYMPATHOMIMETIQUES.

o0o

A - MISE EN EVIDENCE EXPERIMENTALE

De nombreux auteurs ont signalé l'existence de phénomènes de tachyphylaxie aux sympathomimétiques qu'ils avaient observés au cours de leurs recherches, soit de façon incidente, soit que ces recherches aient consisté précisément à les mettre en évidence pour en étudier le mécanisme. En fait, les médicaments sympathomimétiques constituent un des groupes où les effets tachyphylactiques ont été observés avec la plus grande fréquence. Parmi ceux-ci, les sympathomimétiques, qu'on appelle maintenant indirects, et tout spécialement l'éphédrine, occupent une place privilégiée par suite de la netteté de l'effet en cause qu'ils provoquent et aussi pour des raisons historiques.

1/ Tachyphylaxie dans le cas de l'éphédrine.

Les premiers auteurs qui se sont intéressés aux propriétés pharmacologiques de l'éphédrine (CHEN et coll. 1926-1928) ont montré que l'intensité des réponses observées, l'élévation de pression artérielle en particulier, deviennent de moins en moins intenses au fur et à mesure de la répétition des injections, si celles-ci ne sont séparées que par de brefs intervalles de temps.

Pour CHEN (1928), la diminution d'intensité de réponse hypertensive semble due à un facteur cardiaque : alors que l'éphédrine provoque au cours des premières injections une vasoconstriction et de la tachycardie, on observe au cours des injections ultérieures de la dépression cardiaque imputable à la constriction des coronaires, dépression qui vient s'opposer aux effets tensionnels de la vasoconstriction, alors que des injections d'adrénaline répétées produisent chaque fois leurs effets inotropes et chronotropes positifs.

Pour MÜGGE (1932), la tachyphylaxie à l'éphédrine serait due également à un affaiblissement graduel du cœur.

SCHAUMANN (1928) observe dans certains cas (sur la préparation de LAEWEN-TRENDELENBURG) une diminution et même une inversion d'effet de l'éphédrine lors de la répétition des doses.

Reprenant cette étude dans le cadre de la pharmacologie comparée des oxy-éphédrines, cet auteur (1931) explique la tachyphylaxie aux effets tensionnels de l'éphédrine par la permanence de l'effet tonique sur les fibres lisses (effet "statique") à laquelle s'op-

posent des mécanismes compensateurs permettant le retour anticipé à la pression artérielle normale. Dans ces conditions, une nouvelle administration d'éphédrine, pour autant qu'elle sera assez proche de la précédente, n'agira plus sur les fibres lisses, toujours contractées, tandis qu'une autre substance hypertensive à lieu d'action différent gardera son activité.

CURTIS (1929), puis MALORNY et ORZECOWSKI (1940) constatent que l'action tachyphylactique de l'éphédrine peut se manifester sur les organes isolés comme l'utérus de Cobaye ou l'utérus de Chat.

De même, GADDUM et KWIATKOWSKI (1938) ont pu mettre en évidence le phénomène de tachyphylaxie aussi bien sur des organes isolés comme l'oreille de Lapin, le coeur de Grenouille, que sur la membrane nictitante du Chat.

Peu après, RIETSCHER (1939) constate que la tachyphylaxie des réponses pressives à l'éphédrine ou à son homologue, la pholédrine (Véritol) est accélérée par un traitement préalable à l'ergotamine, et que la cocaïne et l'atropine empêchent partiellement et totalement le phénomène. Renonçant à expliquer la tachyphylaxie par une action cumulative de faibles doses, il dénie aux centres nerveux et aux surrénales une influence déterminante dans ce phénomène. Il rejette les explications reposant sur une diminution du travail du coeur ou sur une difficulté pour la circulation de disposer de la masse sanguine viscérale. Selon cet auteur, la tachyphylaxie dépendrait d'une adaptation du système nerveux végétatif et pourrait être interprétée comme une réaction de protection de l'organisme contre une consommation excessive d'oxygène. Bien entendu, cette théorie, particulièrement finaliste, ne peut être valable que pour les sympathomimétiques capables d'un effet "ergotrope" avec augmentation de la consommation d'oxygène.

Par des techniques originales, WINDER, ANDERSON et PARKE (1948) ont étudié la tachyphylaxie à l'éphédrine et aux isopropylamines sympathomimétiques comparativement sur la pression artérielle et la vasoconstriction de la muqueuse nasale.

Reprenant l'étude de la tachyphylaxie à l'éphédrine, VALETTE et MASSE (1959, 1960) et VALETTE, COHEN et HUIDOBRO (1960) ont tenté de définir de façon précise les conditions de son apparition sur l'utérus isolé de Cobaye vierge et sur la patte perfusée de Chien.

Plus récemment, COWAN et coll. (1963) ont observé la tachyphylaxie des effets de l'éphédrine sur la pression artérielle, les battements cardiaques et la contraction de la membrane nictitante de Chat.

2/ Autres substances sympathomimétiques donnant lieu à la tachyphylaxie.

En dehors de l'éphédrine, d'autres amines sympathomimétiques laissent produire la tachyphylaxie à divers niveaux de l'organisme.

Ce phénomène a été signalé ou même a été étudié de façon précise par divers auteurs :

- AXELROD et coll., 1962
- COWAN et coll., 1961, 1963
- CRISMON et TAINTER, 1938
- CURTIS, 1929
- DAIGNEAULT, 1963
- DAY et RAND, 1963
- EICHLER, 1937
- HANNA et coll., 1955a, 1955b, 1959, 1960a, 1960b,
- HANDERSHOT et coll., 1955
- HORITA et coll., 1952, 1953
- LESIC et VARAGIC, 1961
- MOORE et MORAN, 1962
- REIN, 1937
- RIECHERT et GULDIN, 1943
- SCHÜBEL, 1930
- SEAGER et WEISS, 1949, 1952
- WEST et DILLE, 1953.

Les différentes hypothèses proposées pour expliquer les mécanismes d'action de la tachyphylaxie dans le cas de ces amines sympathomimétiques sont les mêmes que celles déjà évoquées dans le cas de l'éphédrine.

Certains auteurs ont pu faire apparaître la tachyphylaxie aux amines adrénérgiques dans des conditions particulières comme après traitement par des substances qui modifient la réponse adrénérgique :

(CROXATTO et HUIDOBRO, 1956
Dibénamine (..
(GYÖRGY et DODA, 1960

Post-hypophyse { ROSSIGNOL et coll., 1963

Notons enfin que divers auteurs ont observé la tachyphylaxie aux amines aliphatiques et aromatiques avant que CHAMPY et GLEY aient défini le terme utilisé actuellement (PICK, 1899 ; JONESCU, 1909 ; BARGER et DALE, 1910 ; CLOETA et WASER, 1913).

B - ETATS DE NOS CONNAISSANCES SUR LE METABOLISME DES SYMPATHOMIMETIQUES.

Les travaux de von EULER (1946-1956) et de ses collaborateurs, SCHMITERLÖW (1948), montrant la présence de noradrénaline dans les extraits de nerfs sympathiques, et ceux de PEART (1949), mettant en évidence la libération de cette substance lors de la stimulation de nerfs sympathiques, ont établi le rôle et l'importance de la noradrénaline comme médiateur chimique du système sympathique périphérique.

Pour comprendre les mécanismes d'action des sympathomimétiques au niveau périphérique, il importe, d'une part de connaître les éléments essentiels de la biosynthèse des pyrocatecholamines, de leur stockage et de leur libération et, d'autre part, de dégager les diverses voies du métabolisme des sympathomimétiques.

1/ Métabolisme des pyrocatecholamines

BIOSYNTHESE.

Les premiers chaînons de la biosynthèse sont constitués par des substances physiologiquement inactives, les acides aminés phénylalanine, tyrosine et 3, 4-dihydroxyphénylalanine ou DOPA, tandis que les trois autres chaînons correspondent à des pyrocatecholamines actives, la dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline.

Rien n'est connu avec certitude au point de vue enzymatique quant à la formation tissulaire de la dopa à partir de la tyrosine ou parahydroxyphénylalanine. La transformation de la dopa en dopamine ou 3-hydroxytyramine, par contre, se fait sous l'influence d'un enzyme, la l-dopa-décarboxylase, décrite par HOLTZ et coll. (1938) et localisée dans le cytoplasme (BLASCHKO et coll., 1955). Puis l'oxydation de la dopamine donne la noradrénaline qui, par méthylation fournit l'adrénaline.

En se fondant sur les observations au niveau de la glande surrénale, on peut admettre que la resynthèse de noradrénaline se fait rapidement au cas où il y a stimulation physiologique des fibres nerveuses sympathiques (CLARK et coll., 1961), mais plus lentement lorsqu'il s'agit de stimulations pharmacologiques, par exemple au moyen de réserpine (BURACK et coll., 1960 ; CALLINGHAM et MANN, 1958, 1961).

La biosynthèse des pyrocatécholamines dans le tissu nerveux sympathique s'arrête vraisemblablement au stade de la noradrénaline (GODDALL et KIRSHNER, 1957, 1958).

STOCKAGE ET LIBERATION.

Les notions actuelles concernant le stockage de la noradrénaline au niveau des terminaisons sympathiques sont issues directement des connaissances ayant trait au même phénomène au niveau de la glande surrénale, qu'il y a donc lieu de rappeler brièvement.

On sait depuis longtemps que la partie médullaire de la glande surrénale contient des quantités considérables de pyrocatécholamines, qui peuvent être déversées dans le torrent circulatoire à la suite de certaines stimulations physiologiques, pathologiques ou pharmacologiques.

Après la découverte des granules de stockage dans les cellules chromaffines de la glande surrénale, il a été possible de montrer, grâce à la centrifugation à gradient de densité, qu'il existe des granules de stockage spécialisés pour la noradrénaline et d'autres pour l'adrénaline (SCHÜMANN, 1957). La glande médullo-surrénale est composée de cellules contenant exclusivement soit de la noradrénaline, soit de l'adrénaline (HAGEN et BARNETT, 1960). Il y aurait donc lieu d'admettre que certaines cellules ne possèdent pas l'enzyme méthylant responsable de la transformation de la noradrénaline en adrénaline.

Au niveau des terminaisons des fibres sympathiques post-ganglionnaires, la noradrénaline est stockée dans des granules spécifiques (von EULER, 1958 ; SCHÜMANN, 1959). La distribution des amines et des enzymes de ces terminaisons nerveuses est semblable à celle que l'on rencontre au niveau de la partie médullaire de la glande surrénale, c'est-à-dire que la l-dopa-décarboxylase, la dopamine et la noradrénaline libre se trouvent dans le cytoplasme (SCHÜMANN, 1958), tandis que les granules contiennent de la dopamine- β -oxydase, de la noradrénaline liée et de l'ATP. Enfin, les cellules nerveuses sympathiques ne possèdent apparemment pas l'enzyme méthylant la noradrénaline en adrénaline.

Von EULER et ASTRÖM (1948) ont montré que la stimulation de nerfs isolés de la rate provoque une libération de noradrénaline.

La quantité de noradrénaline déversée dans la circulation sanguine lors d'une stimulation nerveuse sympathique d'un viscère in situ dépend essentiellement de deux facteurs : d'une part la "libération" qui se trouve en rapport avec la fréquence de stimulation et de l'état fonctionnel (fatigue ou repos préalables) du nerf, et d'autre part la "fixation tissulaire" elle-même tributaire de l'état fonctionnel des

récepteurs, le repos augmentant la fixation pour la substance médiatrice (BROWN, DAVIES et FERRY, 1961), l'administration de sympatholytiques, au contraire, diminuant cette capacité (BROWN, 1960).

Normalement, il y a une faible décharge de noradrénaline des granules de stockage. Chez l'animal réserpiné, les granules de stockage sont vidés de leur contenu et les récepteurs adrénergiques demeurent en grande partie inoccupés, ce qui explique l'hypersensibilité vis-à-vis de l'action des pyrocatécholamines (BURN et RAND, 1958 ; Mac MILLAN, 1959).

Au cours de leurs expériences sur les vaisseaux de l'oreille de Lapin, BURN et RAND (1958) ont observé une vaso-constriction non seulement après la stimulation des fibres post-synaptiques du ganglion cervical supérieur, mais également après l'injection de nicotine, ou d'acétylcholine en présence d'atropine, dans le liquide de perfusion. Ces stimulations restent sans effet après réserpination de l'animal.

Von EULER (1960) a étudié l'influence de différentes substances pharmacologiques sur la libération de noradrénaline des granules, remis en suspension dans un soluté isotonique. Cette libération est activée par des procédés ou substances qui portent atteinte à la membrane des granules, tels que le froid et la chaleur, les acides, les milieux hypotoniques, la digitonine, la lysolécithine. On observe également une libération très augmentée ou même complète après l'adjonction de réserpine, de prométhazine, etc... La tyramine à faible concentration peut provoquer une libération d'environ 50 p. 100 du contenu fixe des granules.

FURCHGOTT (1960) a observé, dans des expériences in vitro sur l'oreillette isolée de Cobaye suspendue dans une solution de Krebs bicarbonatée et stimulée électriquement, qu'une libération de pyrocatécholamines, mise en évidence par une augmentation de la force de contraction du myocarde, peut se produire à la suite d'une stimulation électrique supra-maximale ou après l'adjonction de fortes concentrations d'acétylcholine en présence d'atropine, ou de nicotine, ou de brétylium, etc...

Il faut rappeler qu'au contraire, certaines substances comme les phényl-alkyl-hydrazine pourraient prévenir la déplétion des pyrocatécholamines des tissus (RUDZIK et MILLER, 1963).

Il est intéressant de noter que depuis quelques années, la sécrétion de pyrocatécholamines aux terminaisons sympathiques périphériques a pu être étudiée morphologiquement, notamment par De ROBERTIS et coll. (1961). C'est ainsi qu'on a pu décrire dans les terminaisons sympathiques un composant caractéristique "plurivésiculaire" (De ROBERTIS et PELLEGRINO de IRALDI, 1961)

tout-à-fait semblable en taille et en forme aux vésicules synaptiques typiques qui avaient été trouvés dans les terminaisons cholinergiques des synapses myoneurales (De ROBERTIS et BENNETT, 1954). Les propriétés réductrices très accentuées du contenu granulaire de ces vésicules vis-à-vis de l'acide osmique semblent bien indiquer qu'il s'agit là des structures mêmes qui réalisent le stockage de la noradrénaline et des autres amines réductrices des terminaisons nerveuses.

Récemment, BRODIE et coll. (1963) ont eu le mérite de faire une synthèse cohérente des diverses connaissances concernant le stockage, la libération sous l'influence de l'activité nerveuse ou encore de substances déplétrices, le catabolisme enzymatique et l'élimination en nature ou sous forme de catabolites des pyrocatecholamines des terminaisons sympathiques périphériques. Pour ces auteurs, les pyrocatecholamines sont emmagasinées dans au moins deux compartiments (pools) distincts, le compartiment granulaire de volume réduit mais à très forte teneur en médiateurs, et les compartiments mobiles plus vastes mais moins concentrés et qui entourent le premier. Ces deux compartiments sont en équilibre dynamique entre eux, le compartiment "mobile" étant aussi en équilibre avec une zone externe contenant la mono-aminoxidase (M. A. O.). Les équilibres dynamiques entre les diverses réserves sont la résultante d'une diffusion passive due aux gradients de concentration intéro-externes et d'un transfert actif dans le sens opposé sous l'effet d'une véritable "pompe" à médiateurs. Les auteurs ont également étudié l'action des substances déplétrices en fonction de la théorie précédente. La réserpine serait capable de vider complètement les deux compartiments tandis que la stimulation électrique du nerf n'atteindrait que le compartiment "mobile", plus facilement accessible. D'autre part, le rôle de la M. A. O. est important dans l'aspect dynamique de la libération du médiateur. En effet, la réserpine semble non seulement dépléter complètement en pyrocatecholamines, mais faciliter le catabolisme de ces dernières par la M. A. O.

En effet, si cet enzyme est bloqué (par exemple par l'iproniazide), les médiateurs libérés ne sont pas métabolisés et ne sont éliminés en nature que lentement. Dans ces conditions, ils peuvent être récupérés en grande partie par le système de "pompage" et regagner peu à peu les compartiments d'où ils sont issus. Un tel mécanisme réversible serait d'ailleurs physiologique lors de la libération des médiateurs par les terminaisons nerveuses sous l'action de l'influx ; ces substances atteindraient les récepteurs des muscles lisses post-jonctionnels en traversant une zone normalement dépourvue de M. A. O.

DEGRADATION.

A l'exception du sang qui véhicule les pyrocatécholamines sans les détruire, les tissus renferment des enzymes capables de transformer ces médiateurs sympathiques.

Récemment, ARMSTRONG et coll. (1957) ont montré que le métabolite majeur de la noradrénaline chez l'Homme est l'acide 3-méthoxy-4-hydroxymandélique. D'après ces observations, sont suggérés trois modes possibles pour le métabolisme de pyrocatécholamines :

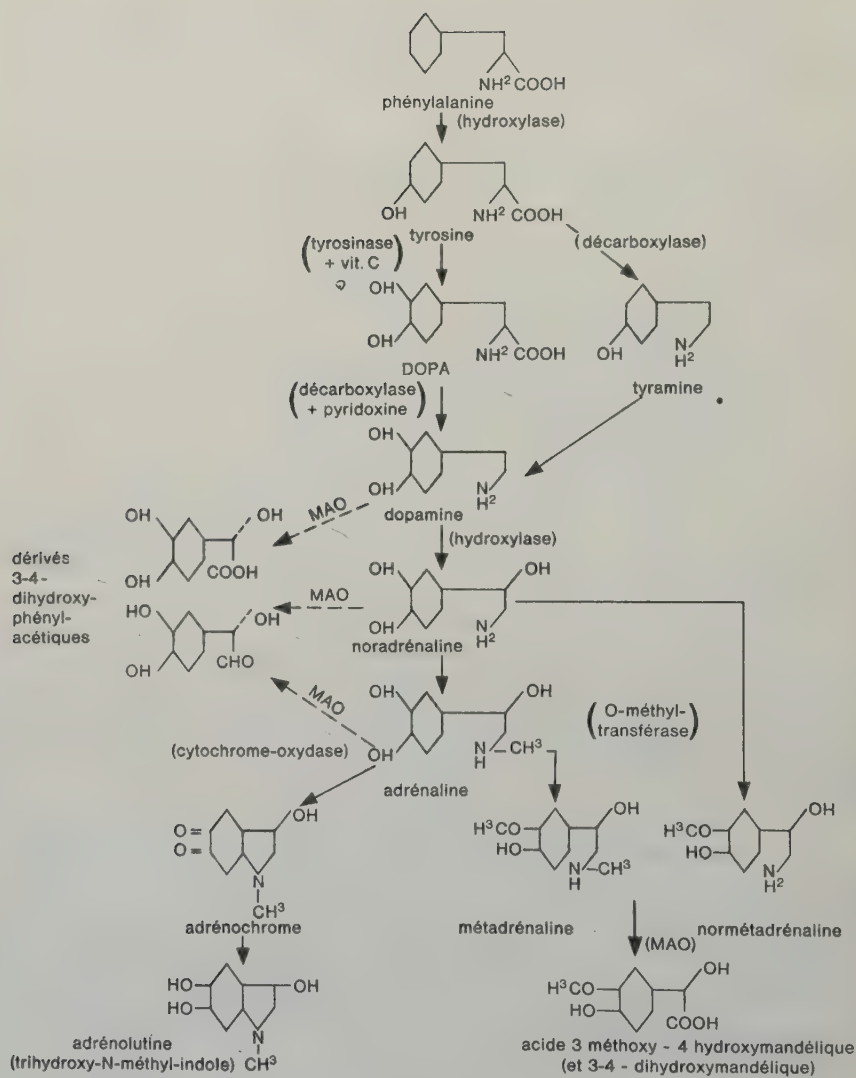
1. Désamination des amines suivie d'O-méthylation.
2. O-méthylation précédant la désamination.
3. Les deux réactions se produisent simultanément.

D'après AXELROD et coll. (1958, 1959), la voie principale du métabolisme de l'adrénaline et de la noradrénaline in vivo et in vitro, chez l'Homme et le Rat, est une O-méthylation en métanéphrine et en normétanéphrine, métabolites physiologiques inactifs, qui sont conjugués ou subissent une deuxième phase de désamination oxydative en acide-3-méthoxy-4-hydroxymandélique.

L'enzyme responsable de l'O-méthylation de l'adrénaline, de la noradrénaline est la catéchol-O-méthyl-transférase (C. O. M. T.). Cet enzyme se trouvant chez l'Homme, le Singe, le Boeuf, le Porc, le Rat, la Souris, le Cobaye, le Chat et le Lapin est largement distribué dans tous les tissus d'organes, y compris le système nerveux autonome et central.

On sait que la mono-aminoxydase, M. A. O., répandue dans le foie, les muscles, les glandes et le tissu nerveux, est l'enzyme responsable de la désamination oxydative des métabolites O-méthylés ou des pyrocatécholamines elles-mêmes. Cette réaction de désamination par la M. A. O. a été démontrée par ZELLER (1952) et GRIESEMER (1953) par l'emploi d'un inhibiteur de la M. A. O., l'iproniazide, ce qui a pour effet de bloquer la désamination oxydative des pyrocatécholamines in vitro et in vivo.

La biosynthèse et les différents modes de biotransformation possibles de l'adrénaline et de la noradrénaline peuvent être schématisés comme suit (Fig. 4).



2/ Métabolisme des phényléthylamines.

EWINS¹ et LAIDLAW (1910), GUGGENHEIM et LÖFFLER (1915) ont constaté, après l'administration de phényléthylamine et de tyramine chez le Chien, le Chat, le Lapin, le Rat. et la Souris, la présence de l'acide phénylacétique et de l'acide p-hydroxyphénylacétique respectivement.

SCHAYER (1953) a trouvé qu'une forte proportion (environ 90 %) de la tyramine est excrétée sous forme d'acide-p-hydroxyphénylacétique libre ou conjugué, les 10 % restants l'étant sous forme de tyramine libre ou conjuguée.

Ces observations suggèrent la présence d'un enzyme qui pourrait désaminer ces amines.

On a admis que c'était le fait de la monoaminoxidase (M. A. O.), enzyme désaminant de plusieurs amines alkylés et aromatiques, et qui transforme les phényléthylamines en aldéhydes correspondants. BLASCHKO et coll. , 1937 ; PUGH et coll. , 1937 ; RICHTER, 1937).

La spécificité de substrat de la M. A. O. a été étudiée de façon très étendue avec les amines qui ont une activité biologique marquée ou une utilisation thérapeutique. In vitro, la M. A. O. agit sur les amines possédant un groupement aminé - NH_2 attaché à un atome de carbone terminal du type $\text{R} - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$. Les amines aromatiques comme l'aniline ayant le groupement aminé attaché directement au noyau ne sont pas désaminés, tandis que la benzylamine et l' α -phényléthylamine sont métabolisés par la M. A. O. Les amines secondaires subissent une désamination aussi rapide que celle des amines primaires correspondantes. L'introduction du groupement N-méthylé réduit considérablement le taux de désamination mais n'abolit pas complètement la réaction. L'hordénine, amine tertiaire, n'est oxydé que lentement par la monoaminoxidase. Les phénylamines, dont le groupement amine n'est pas attaché à l'atome de carbone terminal (comme l'éphédrine, l'amphétamine) ne sont pas désaminées par la M. A. O. Ces isopropylamines ne sont pas seulement stables vis-à-vis de la M. A. O. mais peuvent également inhiber l'activité de cet enzyme in vitro (GADDUM, 1954), et in vivo (GADDUM et KWIATKOWSKI, 1938).

On admet depuis peu l'existence d'autres enzymes qui sont responsables de la désamination oxydative des phénylamines (WERLE et ROEWER, 1952 ; TABOR et coll. , 1954 ; WEISSBACH et coll. , 1957).

3/ Métabolisme des phénylisopropylamines.

Les phénylisopropylamines comprennent de nombreuses amines sympathomimétiques. Cependant, jusqu'à maintenant, on est peu renseigné sur le métabolisme et l'élimination physiologique de ces composés.

RICHTER (1938) note que les phénylisopropylamines, comme l'éphédrine, administrées chez l'Homme sont excrétées dans les urines presque entièrement inchangées. Il pense que la stabilité de ces drogues in vivo est due à leur résistance à l'attaque par la M. A. O.

Plus récemment, BEYER et SKINNER (1940) JACOBSEN et GAD (1940), KELLER et ELLENBOGEN (1952) et AXELROD (1953, 1955) ont trouvé que les phénylisopropylamines administrées étaient fortement métabolisées chez l'Homme, le Chien et le Lapin. AXELROD (1953-1959) a étudié les différentes voies de métabolisme de l'éphédrine dans la plupart des espèces animales. Il a montré que la voie principale de la biotransformation de cette phénylisopropylamine chez le Chien, le Lapin, le Rat et le Cobaye est une déméthylation en noréphédrine.

Cette transformation est le fait d'un enzyme présent dans les microsomes du foie régénérant le T. P. N. (Triphosphopyridine nucléotide). Le pouvoir de déméthylation du système enzymatique des microsomes à l'égard des autres amines sympathomimétiques dépend de la structure de l'amine en cause. Les substrats ayant un noyau phénylisopropylamine sont déméthylés intensivement, tandis que ceux qui possèdent un noyau phényléthylamine ne sont pas déméthylés. Les amines ayant un groupe hydroxylé sur le noyau aromatique ne sont que peu ou pas déméthylées. On peut apprécier la spécificité d'action à l'égard de l'éphédrine et des autres amines d'après le tableau suivant (AXELROD, 1955) :

Tableau I.

Activité déméthylante des microsomes hépatiques
à l'égard des divers sympathomimétiques.

Substances	Activité relative
1 - éphédrine	100 %
d - éphédrine	80 %
dl-méthylamphétamine	210 %
néosynéphrine	0 %
1 - synéphrine	0 %
1 - adrénaline	0 %

Le foie du Lapin présente la plus forte activité suivi par celui du Chien, puis du Cobaye et enfin du Rat.

Après déméthylation, la noréphédrine formée est oxydée chez le Lapin en para-hydroxynoréphédrine.

Chez le Chien et le Cobaye, la désamination est lente si bien que la noréphédrine est la forme principale d'excrétion.

Chez le Rat, les enzymes tant déméthylant que désaminant sont négligeables de sorte que l'éphédrine est éliminée sans modification ou sous forme de parahydroxyéphédrine.

D'autres voies mineures de métabolisme de cette phényliso-propylamine impliquent une hydroxylation à la fois de l'éphédrine et de la noréphédrine en dérivés parahydroxylés correspondants. Bien que les métabolites de ces pyrocatecholamines ne soient pas mis en évidence, il est probable qu'ils sont rapidement O-méthylés par la catéchol-O-méthyl-transférase (C. O. M. T.) et qu'ils sont excrétés à l'état libre ou conjugué sous forme de dérivés O-méthylés correspondants.

Le schéma suivant montre les voies possibles de biotransformation de l'éphédrine (AXELROD, 1959).

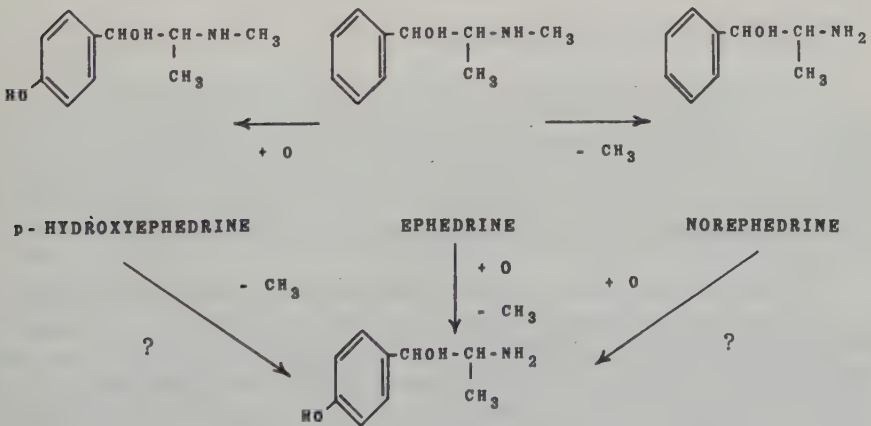


Fig. 5 -

C - THEORIES ACTUELLES DE LA TACHYPHYLAXIE DANS LE CAS DES SYMPATHOMIMETIQUES.

Nous ne traitons pas les théories dont le caractère explicatif est largement dépassé comme celles qui font appel à une dépression cardiaque progressive auxquelles d'ailleurs nous avons fait allusion plus haut.

A l'heure actuelle, les théories tentant d'expliquer les phénomènes tachyphylactiques aux sympathomimétiques font appel à deux types de conceptions principales.

Certaines invoquent une fixation progressive de la substance selon des modalités très différentes d'une théorie à l'autre ; nous rangeons en particulier sous ce chef celles qui invoquent une saturation des récepteurs.

L'autre groupe se réfère au contraire à des phénomènes de libération de médiateurs ou substances apparentées par la drogue active, cette libération réalisant lors de sa répétition une déplétion progressive qui peut rendre compte de la diminution des effets observés.

1/ Théories invoquant la fixation.

GADDUM et KWIATKOWSKI (1938) admettent que l'éphédrine bloque de manière durable les récepteurs qui commandent la contractilité et, par suite, empêche la fixation sur ceux-ci du transmetteur chimique. On sait que les auteurs ci-dessus ont postulé l'action inhibitrice de l'éphédrine à l'égard de la monoaminoxidase (M. A. O.) pour expliquer l'action sympathomimétique de cet alcaloïde.

Selon RIETSCHEL (1939), pour l'éphédrine et la pholédrine, la réaction tachyphylactique ne peut se produire que si, au moment d'une deuxième administration, la substance en cause est encore présente dans les tissus. La tachyphylaxie n'a pas lieu, par contre, si la substance étudiée est détruite ou éliminée rapidement de l'organisme.

La nécessité d'une telle fixation durable est admise également par ORZECOWSKI (1941), les substances "tachyphylactogènes" ayant une capacité de fixation sur les récepteurs plus grande que les substances non tachyphylactogènes. Cet auteur rejette, par contre, l'explication donnée par GADDUM et KWIATKOWSKI pour l'action de l'éphé-

drine et des autres sympathomimétiques dits "neurotropes". En effet, la tyramine, sympathomimétique, n'est pas inhibitrice de la M. A. O. et, par contre, les alcaloïdes de l'ergot, sympatholytiques, sont inhibiteurs de cet enzyme.

D'après WINDER, ANDERSON et PARKE (1948), les réponses tachyphylactiques représentent des états successifs d'une probabilité de cumulation dans l'occupation des récepteurs par l'agent pharmacologique en fonction du logarithme de sa concentration cumulée. Il faut admettre de plus que les substances tachyphylactogènes ne sont que peu ou pas métabolisés dans l'organisme pour que la théorie reste valable.

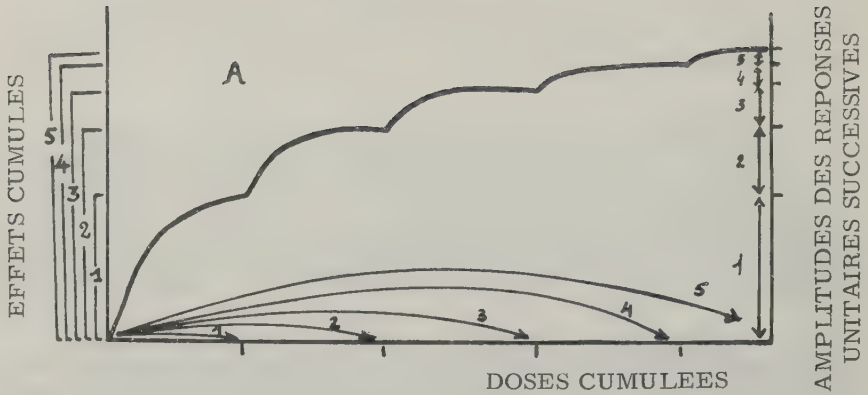
Insistons sur le fait que ces auteurs comparent des effets cumulatifs à des doses également cumulées. En effet, ils enregistrent la vasoconstriction au niveau de la muqueuse nasale préalablement dénervée. Dans ces conditions, ils admettent que les facteurs homéostasiques, en l'espèce une vaso-dilatation réflexe, ne peuvent plus intervenir et par conséquent, chaque nouvel accroissement de réponse ayant une grande durée, l'amplitude à chaque instant doit être considérée par rapport au total des doses injectées à ce moment (Fig. 6_A).

Au contraire, sur la pression artérielle, on ne peut observer des phénomènes cumulatifs de ce type par suite de la persistance de mécanismes de régulation. Dans ce cas, la réponse s'annule rapidement et les réponses successives que l'on observe correspondent à l'accroissement de la réponse totale apportée par chaque nouvelle dose dans le cas précédent et l'on obtient ainsi l'effet tachyphylactique classique (Fig. 6_B).

WINDER et coll. font un rapprochement formel entre la courbe de tachyphylaxie cumulative et une courbe de TREVAN dont la signification, en l'occurrence, serait celle d'une probabilité cumulative de liaison récepteur-substance en fonction du logarithme de la dose cumulée. Ceci postule que la capacité de liaison récepteur-drogue est variable d'un récepteur à l'autre au sein d'une population répartie de façon gaussienne.

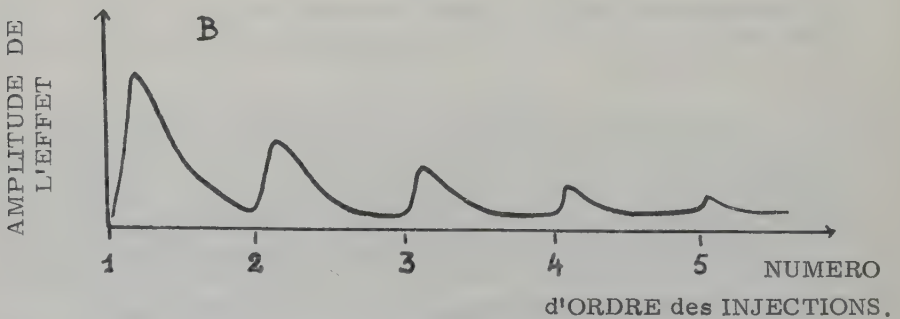
HORITA, WEST et DILLE (1953) ont développé ultérieurement des conceptions similaires.

DAY et RAND (1963) admettent aussi, au moins partiellement, que la fixation de la tyramine sur ses récepteurs peut jouer un rôle dans la tachyphylaxie à ce sympathomimétique indirect. (Pour ces auteurs, les récepteurs en cause seraient les sites de fixation de la noradrénaline). Or, la M. A. O. interviendrait dans l'élimination de la tyramine fixée sur ces récepteurs, les rendant disponibles pour fixer à nouveau la noradrénaline. Cette théorie fait donc le



D'après WINDER et coll. (1948), (simplifié).

Fig. 6 - A. Dans le cas de la vasoconstriction des sinus éternés, sous l'action de l'amphétamine, l'effet de chaque dose est durable si bien que chacune ajoute son effet à celui des précédentes (effets cumulatifs). Il convient donc de considérer de ce fait qu'à un effet d'amplitude donnée correspond l'ensemble des doses administrées avant de l'obtenir (doses cumulées).



B. Dans le cas général (Tension artérielle par exemple) après l'action de chaque dose, il y a une "remise au zéro" sous l'effet de mécanismes compensateurs. Ainsi, on n'observe pas d'effet cumulatif. Cependant, la cumulation des doses a toujours lieu, comme dans le cas précédent, au niveau des récepteurs, ce qui explique la diminution progressive de la réponse à mesure que la drogue doit mettre en jeu des récepteurs de moins en moins "réactifs" et de moins en moins nombreux. (La réactivité des récepteurs est supposée répartie de façon "gaussienne").

pont entre celles qui postulent une fixation et les théories qui mettent en jeu une déplétion.

2/ Théories invoquant la déplétion.

Ces théories dérivent des idées émises par BURN et RAND (1958) à la suite d'expériences où ils montrèrent que l'éphédrine et la tyramine n'ont plus d'effets sur l'animal réserpiné. Ils furent conduits à faire l'hypothèse que ces amines agissaient par libération de pyrocatecholamines à partir des tissus. Une confirmation importante fut donnée par SCHÜMANN et WEIGMANN (1960), LOCKETT et EAKINS (K. E.) (1960) et Von EULER et LISHAJKO (1960) qui trouvèrent que la tyramine accélérât la libération de noradrénaline à partir des granules isolées de nerfs sympathiques.

VALETTE et MASSÉ (1959-1960) montrent que l'utérus isolé de Cobaye vierge constitue un réactif commode permettant de mettre en évidence le phénomène de tachyphylaxie à l'éphédrine, et constatent en outre que l'utérus, devenu insensible à l'action de cette substance, peut être resensibilisé à l'éphédrine par l'addition préalable au liquide du bain d'une faible dose d'adrénaline ou de noradrénaline.

Ces auteurs ont mis à profit l'effet de la réserpine (par traitement direct dans le bain à organes isolés ou par une injection intrapéritonéale) sur l'épuisement de l'utérus en son stock d'adrénaline et de noradrénaline et ont remarqué également que cet utérus réserpiné devenant insensible à l'éphédrine, donnait de nouveau des réponses contracturantes à cette substance après addition au liquide du bain d'une concentration sous-liminaire d'adrénaline.

Ces résultats ont conduit les auteurs à admettre que l'action de l'éphédrine sur l'utérus de Cobaye nécessite l'intervention d'un médiateur tel que la noradrénaline ou l'adrénaline, et que l'épuisement progressif en médiateur qui résulte de l'action répétée de l'éphédrine sur cet organe, donne une explication plausible du phénomène de tachyphylaxie.

Or, on sait que ces médiateurs dérivés du pyrocatechol sont métabolisés au moins en partie par une réaction d'O-méthylation (AXELROD, 1959). Certains O-diphénols se montrent capables, en inhibant l'O-méthyltransférase, enzyme catalysant cette réaction, de renforcer les effets de l'adrénaline.

C'est pourquoi, à l'occasion d'un autre travail, VALETTE et MASSÉ (1960) ont constaté que le d-catéchol (3, 5, 7, 3', 4' -penta-hydroxy-phényl-benzo- γ -pyrane) introduit au contact d'un utérus isolé de Cobaye rendu insensible à l'action de l'éphédrine par tachyphylaxie, fait réapparaître la sensibilité à cette substance réalisant ainsi la levée de la tachyphylaxie.

Ces résultats apportent une preuve supplémentaire de l'interprétation que les auteurs ont proposée de l'action de l'éphédrine sur l'utérus isolé de Cobaye et de la genèse du phénomène de tachyphylaxie par épuisement progressif de cet organe en une substance médiatrice telle que l'adrénaline ou la noradrénaline, dont la libération conditionnerait l'apparition de la réponse pharmacologique observée.

Chez le Chien soumis à une perfusion de noradrénaline, VALETTE, COHEN et HUIDOBRO (1960) constatent que, contrairement aux résultats précédents de VALETTE et MASSE, l'action ultérieure de noradrénaline ou d'adrénaline, fait apparaître plus rapidement la tachyphylaxie à l'éphédrine.

Ces faits une fois acquis, il convenait, pour interpréter le phénomène de la tachyphylaxie à l'éphédrine, de dissocier les facteurs centraux et périphériques et, parmi ces derniers, de faire la part des facteurs cardiaque et vasculaire.

Les auteurs pensent que l'hypotension progressive observée à partir de la deuxième injection d'éphédrine chez l'animal soumis à une perfusion lente de noradrénaline est d'origine vasculaire car ils n'observent pas de dépression cardiaque.

Cette conclusion a conduit les auteurs à étudier les actions de l'éphédrine sur la patte perfusée du Chien, suivant la méthode de BINET et BURSTEIN (1948), en enregistrant à la fois des variations de pression dans la patte et dans la circulation générale.

Tout d'abord, VALETTE et coll. n'ont pas pu réaliser une tachyphylaxie locale en procédant à des administrations successives d'éphédrine. Injectant alors l'éphédrine dans la circulation générale, ils ont observé une réponse hypertensive typique à la carotide, mais, par contre, une diminution de pression dans la patte. Une nouvelle injection d'éphédrine dans le circuit de la patte produit de nouveau une phase hypotensive. De cette expérience, ils concluent que les premières injections d'éphédrine effectuées dans le circuit de la patte ont réalisé non la tachyphylaxie locale, mais une "préparation" à cette tachyphylaxie puisque cette patte a répondu par une hypotension à une dose d'éphédrine qui, injectée dans la circulation générale, s'est révélée hypertensive.

D'autres expériences après énervation de la patte perfusée ont montré des résultats sensiblement équivalents.

De cet ensemble de faits, VALETTE (1963) tire la conclusion que, sur l'animal entier, la tachyphylaxie à l'éphédrine peut se manifester en des territoires localisés et présente donc un caractère périphérique, mais tandis que sur l'utérus de Cobaye la noradrénaline faisant disparaître la tachyphylaxie à l'éphédrine, sur

la circulation d'un animal entier la noradrénaline introduite en perfusion lente ne s'oppose pas à la tachyphylaxie par l'éphédrine, la faisant au contraire apparaître de manière plus précoce.

Dans le même ordre d'idées, COWAN et coll. (1961-1963) ont observé la tachyphylaxie des actions de l'éphédrine, de l'amphétamine et de la tyramine sur la pression artérielle, les battements cardiaques et la contraction de la membrane nictitante de Chat chloralosé et atropinisé. Or, si une perfusion de noradrénaline à débit optimal est faite soit après que la tachyphylaxie a été obtenue, soit dès le début de l'expérience, on observe une levée au moins partielle des effets tachyphylactiques. Les auteurs en conclurent que le mécanisme de la tachyphylaxie à l'éphédrine et aux autres sympathomimétiques à action indirecte ne peut consister en une saturation des récepteurs adrénergiques commandant la contractibilité. Cette opinion est d'ailleurs renforcée par le fait que la noradrénaline administrée en quantité plus importante n'accélère pas ou même empêche la levée de la tachyphylaxie.

Pour ces derniers, c'est bien l'hypothèse de déplétion de noradrénaline à partir des régions "critiques" qui constitue le facteur étiologique principal dans le développement de la tachyphylaxie aux amines sympathomimétiques. Il y a une véritable spécificité de la noradrénaline qui ne peut être remplacée ni par l'adrénaline, ni par la phényléphrine.

Enfin, à la lumière des travaux récents, il apparaît de plus en plus vraisemblable que l'éphédrine est une amine sympathomimétique à action mixte, ni purement directe ni purement indirecte (TRENDELENBURG, 1963). Et c'est ce fait qui précisément pourrait rendre compte au moins partiellement de la levée de la tachyphylaxie à l'éphédrine par perfusion de noradrénaline.

Cette théorie de déplétion est encore confirmée par AXELROD et coll. (1962) qui, à l'aide de pyrocatécholamines marquées au tritium, montrèrent de façon très suggestive, sur le coeur de Rat, le parallélisme du décours de la libération de ces médiateurs par la tyramine et la diminution progressive de son action sur l'amplitude et sur le rythme.

CHAPITRE III.

EMPLOI DES ORGANES ISOLEES
POUR L'ETUDE
DE LA TACHYPHYLAXIE.

o0o

La plupart des données expérimentales concernant la tachyphylaxie ont été obtenues sur l'animal entier. Cependant, des travaux anciens montraient déjà le caractère périphérique de ce phénomène qui avait pu être obtenu aussi bien sur les organes isolés, comme par exemple le coeur de Lapin en préparation de LANGENDORFF (CHEN, 1928). Ce caractère périphérique de la tachyphylaxie n'a pas cessé d'être rappelé avec insistance par de nombreux auteurs pour combattre certaines opinions qui avaient prévalu un temps d'une origine centrale, cardiaque ou nerveuse de ce phénomène (WINDER et coll., 1948 ; SEAGER, 1952 ; HORITA et coll., 1953 ; VALETTE et coll., 1959 ; DAIGNEAULT, 1963 etc...).

L'emploi des organes isolés pour l'étude de la tachyphylaxie présente certains aspects particuliers dont il nous faut parler. Tout d'abord, les organes isolés montrent des phénomènes de régulation homéostasiques de niveau moins élevé qu'un organisme entier. En effet, toutes les régulations réflexes sont supprimées et il ne reste que les phénomènes nerveux attribuables aux plexus intramuraux. D'autre part, l'organe étant nourri à partir d'un bain extérieur, les incidences des variations circulatoires sont annulées. En pratique, il ne subsiste surtout que l'autorégulation des fibres musculaires lisses qui d'ailleurs est loin d'être négligeable (BULBRING et coll., 1958-1960 ; BORN et BULBRING, 1956).

L'absence de circulation rend totalement différentes les conditions de pénétration des substances ajoutées au bain et aussi leur élimination qui revêt un caractère artificiel dans la mesure où elle est due à peu près uniquement aux lavages. D'ailleurs les phénomènes de destruction enzymatique ne sont pas susceptibles d'intervenir ici avec la même intensité que chez l'animal entier, ne serait-ce que par l'absence du foie. En ce qui concerne plus précisément la tachyphylaxie, il faut noter que les organes isolés se trouvent dans des conditions très différentes de recharge en médiateurs. En effet, dans l'organisme entier, les pyrocatecholamines ont en partie une origine surrénalienne et sont véhiculées par le sang jusqu'au lieu de stockage. Il ne reste donc plus sur l'organe isolé que les médiateurs sympathiques sécrétés par les terminaisons nerveuses ou éventuellement ceux qui ont pu être ajoutés au bain. Il en découle que les phénomènes de tachyphylaxie peuvent souvent être étudiés sur les organes isolés avec une plus grande netteté que sur l'animal entier par suite de l'absence de phénomènes antagonistes de régulation. Cette méthode d'étude revêt ainsi d'une façon générale une plus grande valeur analytique.

Le choix de l'organe qui servira d'objet d'étude est difficile a priori et souvent dicté par l'expérience. En effet, bien que la plupart des organes comportent des réserves en pyrocatécholamines, il n'est pas toujours possible, compte tenu de la variabilité de l'action propre de ces substances sur l'organe en cause, de mettre en évidence des effets tachyphylactiques. C'est ainsi que l'éphédrine n'agit pas sur l'intestin d'une façon assez univoque pour qu'il soit possible de l'utiliser dans ce but, tandis que l'utérus, au moins dans certaines circonstances, à vrai dire pas toujours mafrisables, manifeste ce phénomène d'une façon très nette. On peut interpréter cette différence de comportement par la présence au niveau de l'intestin d'une innervation autonome plus dense et plus organisée, mais surtout par une différence quantitative de ces deux organes quant aux récepteurs α et β adrénergiques. On sait, en effet, que dans l'intestin, ces deux types de récepteurs commandent l'inhibition tandis que dans l'utérus ils ont des effets opposés l'un à l'autre (α = excitateur, β = inhibiteur). Ceci peut rendre compte des effets contracturants des pyrocatécholamines dans certaines conditions (KEUKY, 1964).

Deuxième Partie

CHAPITRE IV.

MISE AU POINT D'UNE METHODE D'ETUDE
DES SUBSTANCES VASOMOTRICES
SUR L'AORTE ISOLEE DE RAT.

o0o

A - DESCRIPTION DE LA METHODE.

Nous utilisons des rats de l'un ou l'autre sexe pesant entre 300 à 350 g. L'animal est tué par section des carotides après avoir été assommé. On ouvre le cage thoracique par une section transversale au niveau du diaphragme et une section médiane du sternum. On recline les deux volets obtenus pour procéder à l'exérèse des viscères du thorax (poumons, coeur), ce qui permet l'abord de l'aorte thoracique (l'aorte abdominale peut être aussi employée mais elle se montre généralement moins sensible).

Le segment thoracique de l'aorte, une fois séparé par résection soigneuse de ses adhérences, est placé dans une boîte de Pétri contenant une solution de liquide de Krebs à la température du laboratoire.

On prépare la solution de Krebs bicarbonatée, suivant les indications de FURCHGOTT et BHADRAKOM (1953), à l'aide de 6 solutions séparées :

N° I	- Solution de NaCl à	0,9 p. 100
N° II	- Solution de KCl à	1,15 p. 100
N° III	- Solution de CaCl_2 anhydre à	1,22 p. 100
N° IV	- Solution de KH_2PO_4 à	2,11 p. 100
N° V	- Solution de $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ à	3,82 p. 100
N° VI	- Solution de NaHCO_3 à	1,30 p. 100

On mélange les six solutions dans les proportions suivantes :

Pour 500 ml de solution n° I

20 ml	-	n° II
15 ml	-	n° III
5 ml	-	n° IV
5 ml	-	n° V
105 ml	-	n° VI.

Enfin, on ajoute 1,170 g de glucose (quantité correspondant à 0,01 M de glucose par litre de solution de Krebs).

Il est préférable de dissoudre le glucose avant d'ajouter au mélange la solution de bicarbonate afin d'éviter une précipitation possible. La solution de Krebs bicarbonatée doit être utilisée fraîche.

On élimine alors les éléments de tissus conjonctif et adipeux qui subsistent à la surface de la préparation. On introduit dans la lumière du vaisseau une fine baguette de verre cylindrique capable d'y entrer sans le distendre et, au moyen de petits ciseaux courbes à bouts pointus, on découpe l'aorte en la déroulant selon une section hélicoïdale en commençant par l'extrémité proche de la crosse. L'angle de la section par rapport à une perpendiculaire à l'axe du vaisseau doit être petit (de l'ordre de 15 degrés) de telle sorte que les fibres circulaires soient lésées le moins possible. La largeur du lambeau résultant est d'environ 2 mm. et la longueur obtenue a atteint 25 mm. au moins. A 1 mm de chaque extrémité, on place un fil noué en boucle après transfixion médiane à l'aide d'une aiguille. Le fil de l'extrémité abdominale est fixé au support à organe, tandis que l'extrémité cardiaque est reliée au levier d'un myographe isotonique donnant une amplification de vingt-cinq fois et chargé d'un poids d'environ 2 g.

La préparation est plongée dans un bain de 15 ml de liquide de Krebs bicarbonaté maintenu à 37, 5°C dans lequel on fait barboter du "carbogène", c'est-à-dire de l'oxygène contenant 5 p. 100 d'anhydride carbonique.

On laisse reposer la préparation pendant deux heures au moins. Au bout de ce temps, on peut procéder à l'affusion des réactifs contractants qui sont introduits sous un volume ne dépassant pas 0,2 ml et que l'on laisse agir pendant 2 minutes. On lave alors à cinq reprises successives. Le temps nécessaire à la relaxation totale, c'est-à-dire au retour du style à la ligne de base, varie suivant la nature du

Note. - On peut préparer la solution de Krebs de la façon suivante :

Na Cl	6,9 g
K Cl	0,43 g
Ca Cl ₂ anhydre.....	0,28 g
Mg SO ₄ , 7H ₂ O	0,14 g
Na HCO ₃	0,21 g
Na H ₂ PO ₄	0,14 g
Glucose	1 g
Eau bidistillée q. s.	1 000 ml.

contracturant et sa concentration et aussi d'une préparation à l'autre. On peut alors procéder à l'addition d'une nouvelle dose. Compte tenu de la lenteur et de l'irrégularité de la relaxation, il n'a pas été possible d'observer un protocole selon lequel les affusions seraient faites à des intervalles de temps constants.

ooo

B - ETUDE CRITIQUE DES METHODES UTILISANT LES FRAGMENTS D'ARTERES ISOLEES.

Le choix de l'animal résulte des facilités d'approvisionnement (animaux de laboratoire usuels, animaux de boucherie). Ce choix n'est pas indépendant de la nature de l'artère utilisée ; en effet, chez les animaux de grande taille on s'adresse de préférence à des vaisseaux plus petits que l'aorte car l'épaisseur des éléments non contractiles rendrait difficile l'observation des effets constricteurs. Le premier expérimentateur à utiliser des lambeaux d'artères isolés semble être Mac WILLIAM (1902). Il s'adresse à l'aorte, à la carotide, à l'artère pulmonaire de Cheval, de Mouton, de Chat et de Boeuf. MEYER (1906) utilise des artères sous-clavières et carotides de Bovins et éventuellement des artères pulmonaires. COW (1911) étudie de façon systématique la réactivité des fragments d'artères carotide, intercostale, cérébrale, coronaire, etc... obtenus du Mouton, du Veau, de la Chèvre et du Lapin. LEWIS et KOESSLER (1927) ont utilisé la carotide de Porc. FURCHGOTT et BHADRAKOM (1953) ont montré l'intérêt de l'emploi de l'aorte thoracique de Lapin qui, d'après ces auteurs, est "admirablement" adaptée aux recherches qualitatives et quantitatives sur les effets des drogues au niveau du muscle lisse artériel. Depuis, cette méthode a été adoptée par d'autres auteurs parmi lesquels nous citons (BEVAN, 1960 ; COMENS et coll., 1960). RONDELL et GROSS (1960) ont mis au point une méthode utilisant des segments d'aorte de Lapin et de Rat dont ils enregistrent la constriction avec un appareil isométrique. KEATINGE (1958) utilise un dispositif particulier dans lequel le lambeau hélicoïde artériel est placé dans un tube où le liquide physiologique circule de façon continue.

La façon de découper la préparation est un détail opératoire très important qui conditionne la sensibilité et qui permet de séparer les différentes méthodes en deux catégories.

Les premières méthodes utilisaient des sections annulaires des vaisseaux (Mac WILLIAM, 1902 ; MEYER, 1906 ; COW, 1911). Ce procédé a pu sembler logique puisque c'était précisément le raccourcissement des fibres circulaires des vaisseaux qu'il s'agissait d'enregistrer. Ultérieurement, à la suite de LEWIS et KOESSLER (1927), la méthode qui consiste à découper le fragment artériel en spirale semble avoir prévalu (FURCHGOTT et BHADRAKOM, 1953). En effet, on a trouvé dans la paroi des artères des fibres spiralées

(STRONG, 1938) et d'autre part, un découpage hélicoïdal de la paroi peut très bien respecter l'intégrité des fibres à condition que l'angle de section soit approprié. L'importance de ce point précis de technique semble plus grande pour l'aorte de Rat que pour l'aorte de Lapin, d'après notre expérience personnelle.

Les conditions d'application des réactifs sont très différentes dans notre travail et dans la méthode de FURCHGOTT et BHADRAKOM (1953). Ces auteurs, en effet, pratiquent un certain nombre d'additions successives de drogue sans lavage (action cumulative) puis, la concentration donnant le raccourcissement maximal ayant été réalisée, ils effectuent un lavage suivi de relaxation progressive jusqu'au tonus initial. Ils recommencent une nouvelle série d'affusions du réactif contracturant. Ils peuvent ainsi tracer la courbe donnant le raccourcissement provoqué par chaque concentration en fonction du logarithme de cette dernière valeur. Pour chaque préparation utilisée, la première série de concentrations fournit une courbe qui diffère notablement de la courbe sigmoïde classique tandis que, pour les séries suivantes, on retrouve très exactement la courbe théorique.

Un tel protocole peut difficilement être utilisé pour un dosage ; aussi les adaptateurs de la méthode ont-ils préconisé de pratiquer des lavages entre chaque affusion de drogue (WURZEL et coll., 1960). Dans ces conditions, il faut attendre le retour de la préparation au tonus initial ce qui peut, dans certains cas, être très long. La nécessité d'une période de repos après le montage du fragment artériel a été soulignée par tous les auteurs. WURZEL et coll. (1960) insistent sur sa longueur et préconisent pour l'abrégé de tirer modérément (gently) sur le levier du myographe. BEVAN (1960) a étudié l'équilibre entre la musculature vasculaire et le milieu du bain ; il rappelle que la sensibilité pharmacologique de telles préparations est très variable au début du montage, ce qui avait été déjà signalé par FURCHGOTT et BHADRAKOM (1953), LEONARD (1957) et KEATINGE (1958). Les analyses chimiques ont montré que pendant les deux premières heures, en même temps que le tonus décroît, on peut mesurer des changements de concentrations en eau et en sodium (qui augmentent) et en potassium (qui diminue) (BEVAN, 1960).

Le temps de relaxation entre deux doses successives de réactif dépend à la fois de la nature et de la concentration de substance ajoutée. Là aussi WURZEL et coll. (1960) ont préconisé la traction manuelle pour raccourcir cette phase expérimentale. En fait, nous avons constaté nous-même qu'après chaque lavage, non seulement la relaxation ramène le tonus à sa valeur initiale, mais encore, pour peu qu'on la laisse se poursuivre, à un tonus nettement plus bas et nous en avons tenu compte dans la mise au point du protocole proposé ci-dessus.

C - APPLICATION AU DOSAGE DE L'ADRENALINE.

Technique.

La technique utilisée est celle qui a été décrite plus haut. L'adrénaline provoque une contraction immédiate et rapide dans sa première partie (30 secondes) et plus lente jusqu'au plateau (4 à 6 minutes). Le temps de décontraction est relativement court pour une préparation vasculaire, puisqu'il ne dépasse pas vingt minutes aux concentrations moyennes.

Nous avons utilisé pour le dosage de l'adrénaline :

ADRENALINE Gauche (CODEX)

La préparation de la solution mère d'adrénaline (10^{-3}) est faite suivant le CODEX 1949, VIIe édition (page 817).

Les concentrations finales sont calculées par rapport à l'adrénaline base.

Résultats.

La concentration minimale active de l'adrénaline varie de 5×10^{-11} à 10^{-10} . Toutefois, les concentrations ne sont mesurables et reproductibles qu'à partir de 2×10^{-10} . La contraction maximale est obtenue avec une concentration de 10^{-6} . La forme générale de la courbe représentant l'amplitude des contractions en pourcentage par rapport à la contraction maximale en fonction du logarithme de la concentration en adrénaline dans le bain est de forme sigmoïde aplatie (Fig. 7).

Le tableau II indique les moyennes des réponses au cours de cinq expériences, ainsi que les valeurs de l'écart-type σ qui sont reportées sur la courbe de la figure 7.

Nous avons effectué également des dosages d'adrénaline sur l'aorte isolée de Lapin suivant la technique sus-mentionnée.

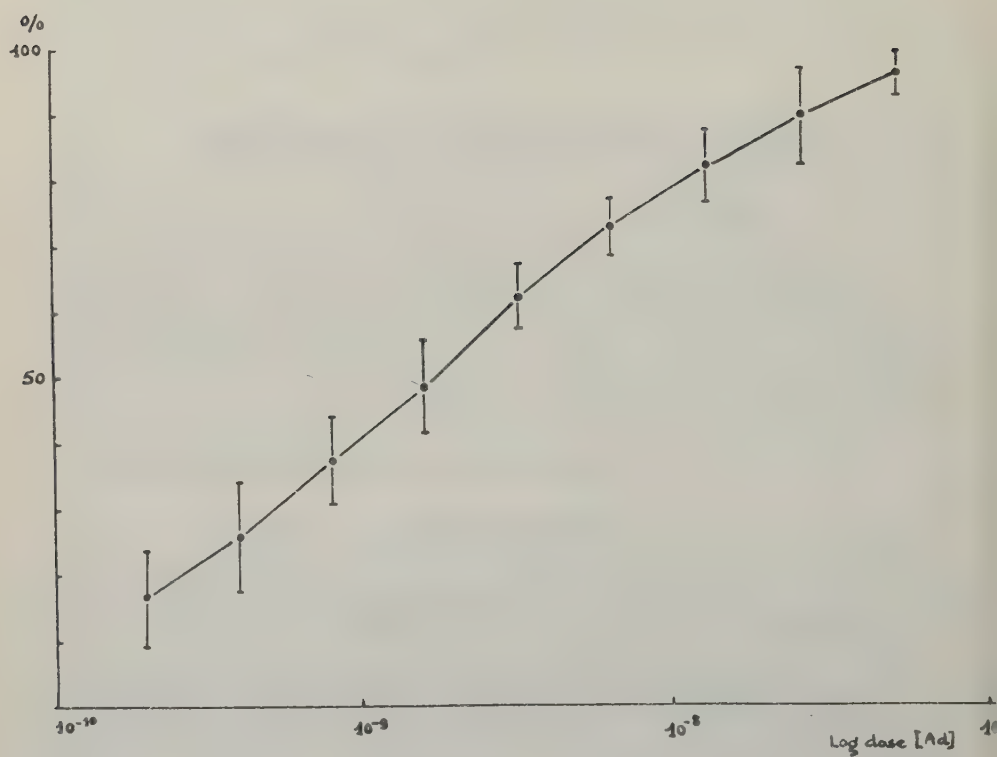


Fig. 7

Effet de l'adrénaline sur l'aorte isolée de Rat.

En abscisses : doses d'adrénaline, échelle logarithmique
 En ordonnées : amplitude des contractions en pourcentage
 de la contraction maximale.

TABLEAU II - Moyennes et écart-types (sur cinq expériences) des réponses obtenues sur l'aorte isolée de Rat au moyen de solutions d'adrénaline de diverses concentrations.

Concentration des solutions d'adrénaline	Moyenne des réponses	σ
2 $\times 10^{-10}$	16,5 p. 100	8,25
4 $\times 10^{-10}$	26 p. 100	9,45
8 $\times 10^{-10}$	38 p. 100	6,90
1,6 $\times 10^{-9}$	48,5 p. 100	7,25
3,2 $\times 10^{-9}$	61,5 p. 100	5,00
6,4 $\times 10^{-9}$	73 p. 100	4,45
1,28 $\times 10^{-8}$	81,5 p. 100	5,75
2,56 $\times 10^{-8}$	88,5 p. 100	7,35
5,12 $\times 10^{-8}$	94,5 p. 100	3,00

TABLEAU III - Moyennes et écarts-types (sur dix expériences) des réponses obtenues sur l'aorte isolée de Lapin au moyen de solutions d'adrénaline de diverses concentrations.

Concentration des solutions d'adrénaline.	Moyenne des réponses	σ
2,5 $\times 10^{-9}$	4 p. 100	2,00
5,0 $\times 10^{-9}$	15 p. 100	2,78
7,5 $\times 10^{-9}$	23 p. 100	4,96
1,0 $\times 10^{-8}$	27 p. 100	5,21
2,5 $\times 10^{-8}$	40 p. 100	5,24
5,0 $\times 10^{-8}$	51 p. 100	4,15
7,5 $\times 10^{-8}$	59 p. 100	8,51
1,0 $\times 10^{-7}$	64 p. 100	6,70
2,5 $\times 10^{-7}$	82 p. 100	6,08
5,0 $\times 10^{-7}$	93 P. 100	7,39

Les moyennes des réponses obtenues à doses croissantes d'adrénaline au cours de dix expériences, ainsi que les valeurs de l'écart-type σ sont consignées dans le Tableau III.

La comparaison des réponses contracturantes avec des solutions d'adrénaline de titre croissant sur l'aorte de Lapin d'une part, et de l'aorte de Rat d'autre part, montre que la sensibilité de ce dernier organe est d'environ dix fois plus élevée que celle de l'aorte de Lapin (Tableau IV - Fig. 8).

Nous avons tenté de comparer la courbe sigmoïde à la courbe théorique représentative de la formule de CLARK :

$$A = \frac{A_M [D]}{[D] + K_D} \quad (1)$$

dans laquelle : A représente la hauteur de la contraction obtenue avec une dose de substance D, A_M représente la contraction d'amplitude maximale et K_D la constante de dissociation drogue-récepteur.

En prenant pour valeur de K_D l'abscisse au point 50 p. 100, soit $1,65 \times 10^{-9}$, nous avons obtenu une courbe théorique de forme sigmoïde qui diffère notablement de notre courbe expérimentale en ce qu'elle passe nettement au-dessous des points d'ordonnées inférieures à 50 et nettement au-dessus des points d'ordonnées supérieures à ce dernier chiffre.

Considérant par contre la courbe expérimentale comme une courbe de fréquence cumulée de type LAPLACE-GAUSS, nous avons calculé le paramètre a de l'équation :

$$\frac{A}{A_M} = \frac{1}{2} \left[1 + \Phi \left\{ \alpha \left(\log. D - \log. D \frac{1}{2} \right) \right\} \right] \quad (5)$$

dans laquelle $D \frac{1}{2}$ représente la dose fournissant une réponse égale à la moitié (50 p. 100) de la réponse maximale (c'est-à-dire que cette dose équivaut à la constante K_D de la formule de CLARK et la fonction Φ est désignée usuellement sous le nom de fonction "erreur intégrale" (voir note page suivante).

On obtient $\alpha = 0,739$ en comparant la formule proposée et les valeurs expérimentales au niveau du premier et du troisième quartile.

TABLEAU IV - Sensibilités comparées de l'aorte de Lapin et de l'aorte de Rat à l'égard de l'adrénaline.

Concentration des solutions d'adrénaline	Amplitude des contractions observées en pourcentage de la contraction maximale.	
	Aorte de Lapin	Aorte de Rat
10^{-10}	0 p. 100	0 à 15 p. 100
10^{-9}	0 à 4 p. 100	34 à 50 p. 100
10^{-8}	19 à 36 p. 100	73 à 84 p. 100
10^{-7}	51 à 79 p. 100	89 à 100 p. 100
10^{-6}	100 p. 100	100 p. 100

TABLEAU V.

Valeurs de $\frac{A}{A_m}$	
Observées	Calculées
0,165	0,169
0,260	0,260
0,380	0,371
0,485	0,494
0,615	0,618
0,730	0,731
0,815	0,808
0,885	0,898
0,945	0,940

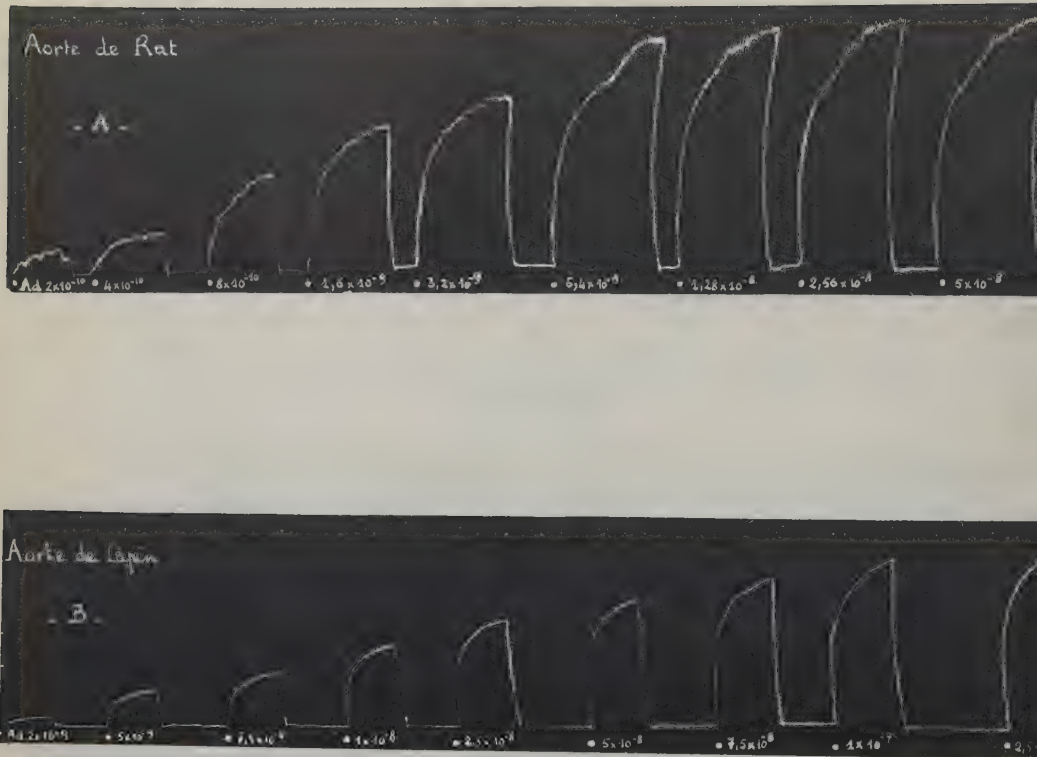


Fig. 8 - Comparaison des sensibilités de l'aorte isolée de Rat et de l'aorte isolée de Lapin à l'égard de l'adrénaline à doses croissantes.

A - Réponses contracturantes de l'aorte de Rat à l'adrénaline.

B - Réponses contracturantes de l'aorte de Lapin à l'adrénaline.

On voit que l'aorte de Rat est beaucoup plus sensible à l'adrénaline que celle du Lapin.

Appliquant alors cette formule au calcul des valeurs théoriques de $\frac{A}{A_M}$ pour les différentes valeurs de D, c'est-à-dire pour les

différentes doses d'adrénaline utilisées dans nos expériences, nous constatons que les chiffres obtenus par le calcul coïncident pratiquement avec les chiffres expérimentaux (Tableau V).

Les réponses fournies par l'aorte isolée de Rat mise en contact avec des doses croissantes d'adrénaline s'ordonnent donc de façon régulière, l'amplitude des contractions observées évaluées par rapport à la contraction maximale s'exprime en effet en fonction du logarithme des doses par une courbe sigmoïde qui correspond à une courbe de fréquence cumulée de LAPLACE-GAUSS. On peut déduire de la courbe que le maximum de sensibilité de la méthode est observé pour des concentrations en adrénaline comprises entre 5×10^{-10} et 1×10^{-8} . Dans cet intervalle, on observe une relation pratiquement linéaire entre le logarithme de la dose et l'effet exprimé par la hauteur relative de la contraction, c'est-à-dire le rapport de l'amplitude observée à celle de la contraction maximale. D'après la pente de la droite représentative, on peut se rendre compte qu'une différence de 10 p. 100 dans la hauteur des contractions fournies par deux doses successives est observée lorsque le rapport entre ces deux doses est de 1,7 environ. On peut tirer de là une évaluation de la précision de la méthode proposée.

Note. En posant $u = x (\log. D - \log. D_{1/2})$ la valeur de Φ est donnée par la formule :

$$\Phi = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^u e^{-u^2} du$$

et fournie par des tables en fonction de la valeur de u

Tables of the error function and its derivative.

Nat. Bureau of Standards. Appl. Math. Series, 1954, 41.

Conclusion.

Une méthode est proposée pour le titrage de solutions de substances vasoconstrictrices utilisant l'aorte isolée de Rat.

A l'égard de l'adrénaline, cet organe isolé présente sur l'aorte de Lapin un certain nombre d'avantages, en particulier une sensibilité plus grande et une plus grande rapidité de contraction et de relâchement au cours des essais successifs.

La courbe exprimant en fonction de la dose d'adrénaline la hauteur relative des contractions répond à une courbe de fréquence cumulée du type LAPLACE-GAUSS dont l'équation a été établie.

CHAPITRE V.

LA TACHYPHYLAXIE PAR L'EPHEDRINE SEULE.

(Etude sur la pression artérielle et
l'aorte isolée de Rat).

o0o

L'action tachyphylactique de l'éphédrine sur la pression artérielle de l'animal entier est bien connue depuis CHEN (1928). Puisqu'il a été prouvé que ce phénomène était périphérique (Cf. 1^{re} partie), on pouvait s'attendre à le retrouver dans toute sa netteté sur les fragments d'artères isolés.

A - ESSAIS D'OBTENTION DE LA TACHYPHYLAXIE A L'EPHEDRINE PAR AFFUSIONS REPETEEES.

Nous avons procédé à l'addition répétée de la même dose d'éphédrine sur l'aorte isolée de Lapin et de Rat suivant la technique décrite plus haut.

Les concentrations utilisées s'échelonnaient de 10^{-5} à 5×10^{-4} . Le nombre d'affusions a pu atteindre vingt sans que nous puissions mettre en évidence la moindre tachyphylaxie (Fig. 9_A).

Nous avons essayé comparativement la tyramine, amine sympathomimétique à action indirecte également, dont les doses répétées (2×10^{-5}) donnent une légère diminution progressive de l'amplitude (déjà signalée par FURCHGOTT, 1955) (Fig. 9_B).

Devant cette constatation de l'absence d'une tachyphylaxie à l'éphédrine de l'aorte isolée de Rat, nous avons été amenée à nous demander s'il ne s'agissait pas d'une particularité du Rat. En l'absence de données de la littérature, nous avons étudié nous-même les effets vasculaires de l'éphédrine sur le Rat entier.

Nous avons utilisé pour les expérimentations :

- le chlorhydrate d'Ephédrine gauche (Rhône-Poulenc)
- le chlorhydrate de Tyramine (Rhône-Poulenc).
- le d-bitartrate de l-noradrénaline ("LEVOPHED", Winthrop)

Les solutions utilisées sont préparées par simple dissolution de la substance dans l'eau bidistillée au moment de l'emploi. L'addition des solutions se fait avec des pipettes au 1/100^e de ml. Les concentrations finales sont calculées par rapport aux sels.

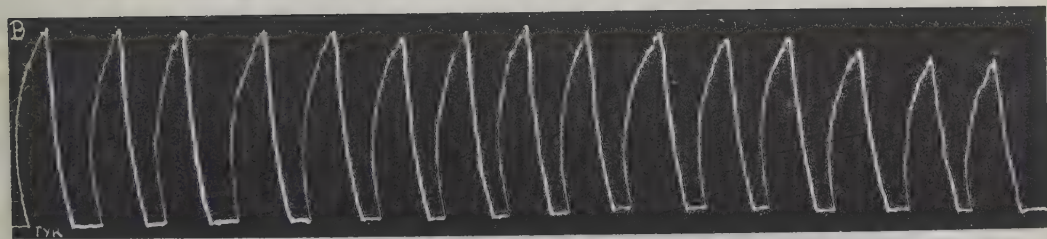


Fig. 9 - Réponses contracturantes de l'aorte isolée de Rat
au cours des affusions répétées

A - d'éphédrine (5×10^{-5})

B - de tyramine (2×10^{-5})

On n'observe pas de tachyphylaxie.

B - MISE EN EVIDENCE DE LA TACHYPHYLAXIE AUX EFFETS VASCULAIRES DE L'EPHEDRINE SUR L'ANIMAL ENTIER (RAT).

Technique.

Des rats de 350 g au moins sont anesthésiés à l'uréthane (1,5 ml de solution de l'uréthane à 10 p. 100 à 37°C pour 100 g d'animal).

Une canule métallique ϕ 9/10 est placée dans une artère carotide et reliée à un manomètre à mercure dont le flotteur inscrit sur le papier enfumé. Le liquide manométrique qui réalise la jonction entre le sang et le mercure est constitué par une solution de citrate de sodium à 3,80 p. 100.

D'autre part, l'animal reçoit 0,1 ml d'héparine (5.000 U.I/ml) mélangé avec la solution physiologique par voie veineuse aussitôt après la mise en place du dispositif manométrique.

Dans la plupart des expériences, l'animal est traité par l'hexaméthonium à 2 mg/kg I.V. ce qui a pour but de stabiliser la ligne de base et d'amener une certaine sensibilisation aux effets périphériques (Nous avons essayé dans le même but la bivotomie et l'atropinisation avec de moins bons résultats).

Résultats.

Comme sur les autres espèces animales, l'éphédrine à 0,5 mg/kg I.V. provoque bien chez le Rat une hypertension avec tachyphylaxie. Dans la plupart des cas, la réponse hypertensive s'annule dès la cinquième injection (Fig. 10_A).

Nous avons pu observer, d'autre part, que l'éphédrine n'avait plus d'action hypertensive sur un animal traité au préalable par la réserpine (2,5 mg/kg I.P. chacun des deux jours précédant l'expérience) Fig. 10_B.

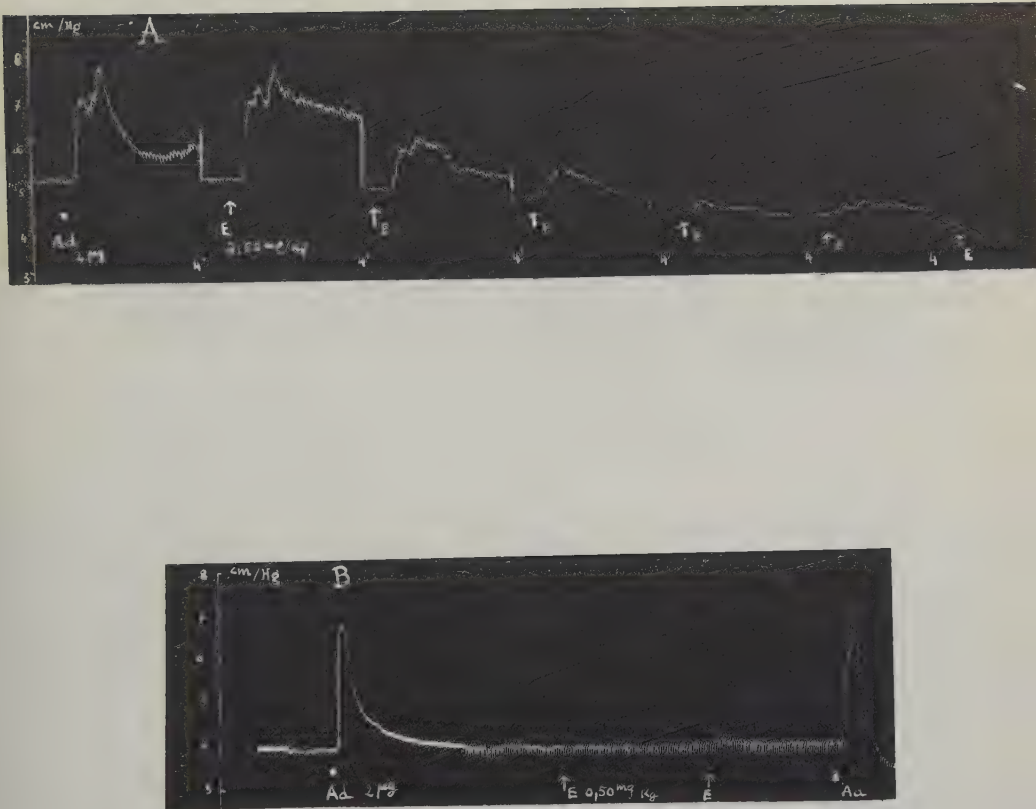


Fig. 10 - A/ Action sur la pression artérielle du Rat (Hexaméthonium 2 mg/kg I.V. et respiration artificielle) des administrations répétées d'éphédrine à 0,50 mg/kg.

La tachyphylaxie se manifeste très nettement.

B/ Action sur la pression artérielle du Rat réserpiné (2,5 mg/kg I.P. pendant deux jours) des administrations d'adrénaline (2 mg/kg) et d'éphédrine (0,50 mg/kg).

On voit que dans ces conditions, l'éphédrine est dépourvue de toute activité sur la pression artérielle.

Discussion.

Il peut paraître difficile a priori d'expliquer la différence de comportement à l'action de l'éphédrine de l'aorte isolée et des vaisseaux in situ. Notons cependant qu'il serait inexact et simpliste de considérer l'action hypertensive de l'éphédrine sur l'animal entier comme le reflet d'une constriction homogène de toute la paroi vasculaire. A l'appui de ces réserves, nous ne citerons que le travail de VALETTE, COHEN et HUIDOBRO (1960) qui montre que l'éphédrine agit de façon différente au niveau de la circulation générale et dans une patte perfusée à débit constant selon la technique BINET-BURSTEIN. Il est donc possible de considérer que l'action de l'éphédrine peut varier grandement et même s'inverser suivant les territoires vasculaires où agit cette amine. Le même travail montre également que la présence continue de noradrénaline dans les vaisseaux, n'empêche pas l'établissement de la tachyphylaxie mais, au contraire, la fait apparaître de façon plus précoce. Nous avons donc été amenée à étudier les possibilités d'obtenir la tachyphylaxie sur l'aorte isolée non plus par l'éphédrine seule, mais par l'action conjointe de l'éphédrine et de l'adrénaline.

CHAPITRE VI.

LA TACHYPHYLAXIE PAR ACTION CONJOINTE
DE L'EPHEDRINE ET DE L'ADRENALINE.

ooo

A - MISE EN EVIDENCE

Deux méthodes différentes s'imposaient à nous :

- . soit l'addition simultanée dans le bain de l'éphédrine et de l'adrénaline ;
- . soit l'addition alternée de chacun de ces réactifs.

1. Affusion simultanée.

Puisque l'adrénaline est capable à faibles concentrations de contracter la préparation, il fallait se cantonner dans l'utilisation de doses sous-liminales insuffisantes par elles-mêmes pour déclencher la réponse du lambeau d'aorte.

Après l'action d'une dose d'éphédrine donnant une contraction moyenne (10^{-5} et 10^{-4} suivant la préparation), l'adrénaline est ajoutée dans le liquide physiologique à une concentration juste sous liminaire (10^{-11}). On répète ensuite la même dose d'éphédrine suivie de lavages avec le liquide physiologique adrénaliné.

Dans ces conditions, nous n'avons jamais pu observer de tachyphylaxie mais plutôt, au contraire, dans certains cas, une sensible augmentation d'amplitude (Fig. 11_A). Nous avons pensé que la concentration d'adrénaline était trop faible et nous nous sommes adressée à la technique suivante.

2. Affusion alternée.

Dans ce cas, chaque affusion d'éphédrine après lavage et relaxation est suivie d'une addition d'adrénaline à laquelle, après lavage et relaxation, on fait succéder une nouvelle affusion d'éphédrine et ainsi de suite.

Méthode.

Chacune des substances à étudier est laissée en contact 2 minutes avec l'aorte isolée de Rat. Le lavage est effectué par vidage de la cuve, trois rinçages par remplissage et vidange et remplissage final avec du liquide neuf. Chaque substance n'est ajoutée que lorsque le tonus de la préparation est tel que le style inscripteur est

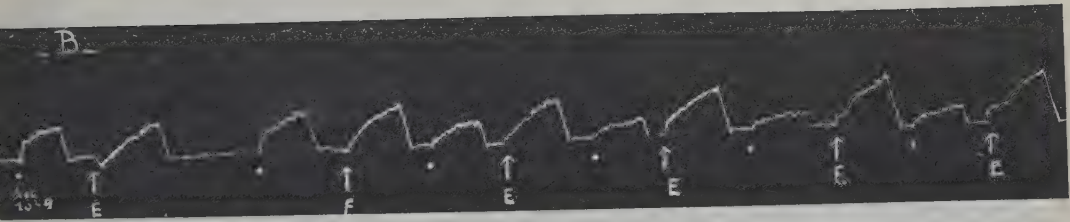
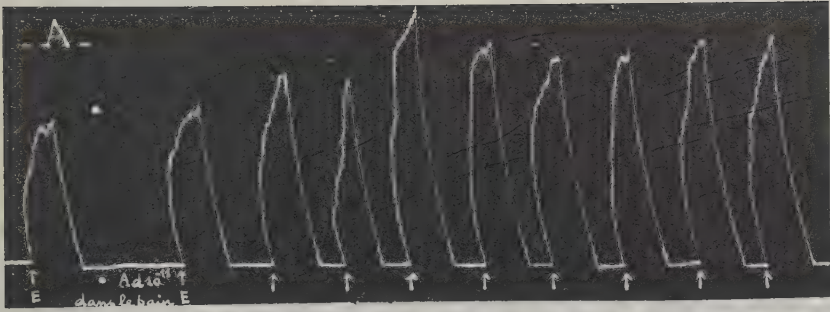


Fig. 11 - Action de doses répétées d'éphédrine (10^{-4}) sur l'aorte isolée de Rat.
 A - en solution de Krebs additionnée d'adrénaline (10^{-11}).
 B - l'adrénaline (10^{-9}) étant ajoutée de façon alternée.
 Dans les deux cas, on n'observe pas de tachyphylaxie.

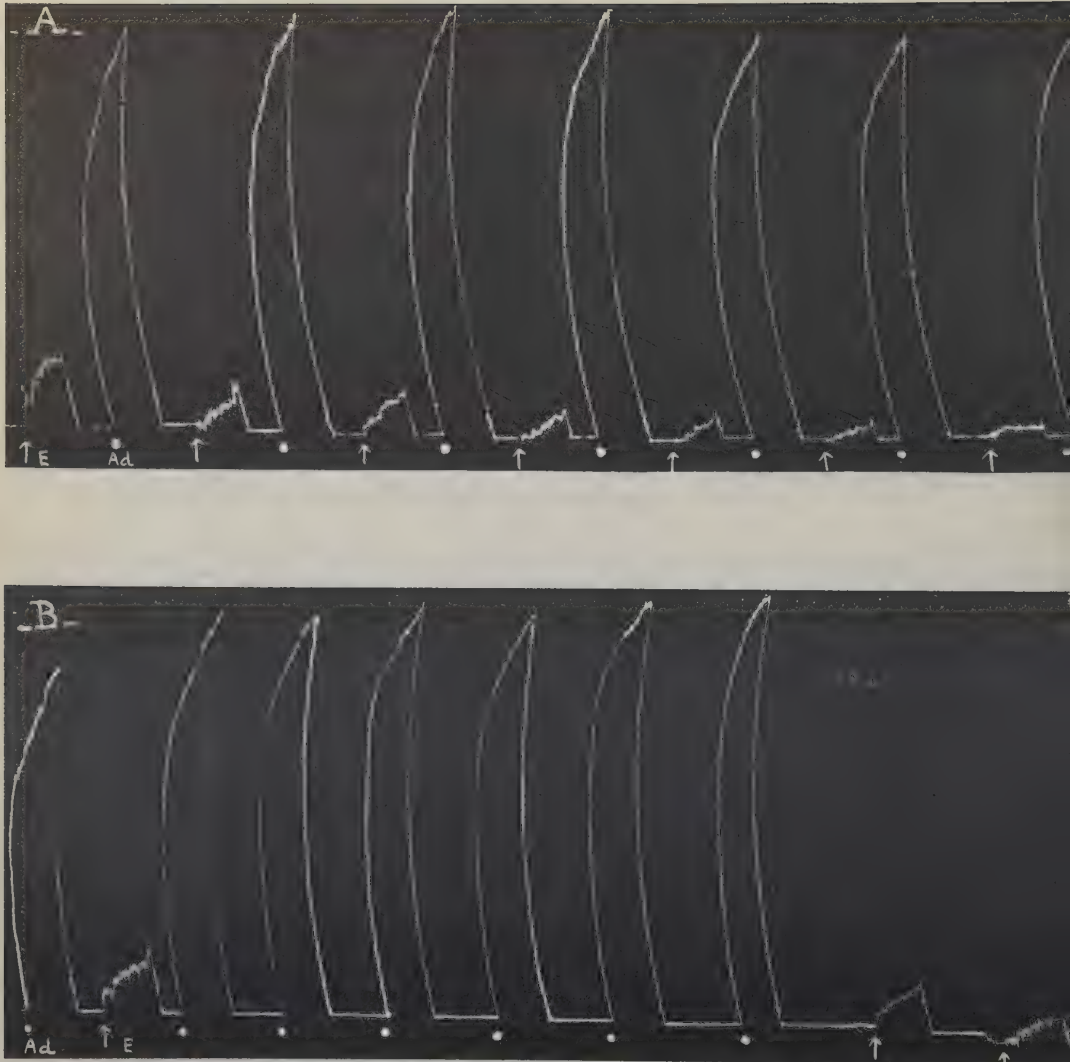


Fig. 12 - Démonstration du rôle favorisant de l'alternance des affusions d'éphédrine et d'adrénaline pour obtenir la tachyphylaxie.

A - Réponses contracturantes de l'aorte isolée de Rat lors de l'administration répétée et alternée d'éphédrine $\uparrow$ E (5×10^{-5}) et d'adrénaline $\bullet$ Ad. (5×10^{-8}).

B - Action comparée de l'éphédrine (5×10^{-5}) sur l'aorte isolée de Rat avant et après six affusions consécutives d'adrénaline (5×10^{-8}).

On voit que l'alternance des affusions est nécessaire pour observer la tachyphylaxie.

revenu exactement à son niveau d'origine. On comprend que, dans ces conditions, l'expérimentation soit de longue durée. Certaines expériences ont demandé plus de cinq heures à partir du moment où l'élongation de la préparation artérielle était suffisante pour pouvoir ajouter les réactifs. La durée totale est donc, dans ce cas, de huit à neuf heures si l'on prend en considération le temps nécessaire à la dissection et au montage de la préparation.

La première dose d'éphédrine ajoutée n'est pas comptée dans la série de mesure. En effet, cette première dose sert à apprécier la sensibilité de l'aorte et permet, si cette sensibilité est insuffisante, d'ajuster les doses suivantes pour obtenir une réponse d'amplitude convenable. D'autre part, si même la première dose pouvait être conservée pour la suite il faut remarquer que cette première affusion d'éphédrine se distingue de celles qui lui font suite par l'absence de l'action préalable de l'adrénaline.

Résultats.

Nous avons constaté que, suivant le rapport des concentrations en éphédrine et en adrénaline réalisées dans le bain, il peut y avoir,

- soit le développement progressif du phénomène de tachyphylaxie,
- soit l'absence de tachyphylaxie.

Nous précisons dans un autre paragraphe les résultats de l'étude des concentrations relatives optimales de l'éphédrine et de l'adrénaline. Une expérience positive typique est donnée par la Fig. 12_A. Il convient de remarquer tout de suite que, même en se plaçant à des rapports convenables de concentrations en éphédrine et en adrénaline, l'alternance régulière des deux réactifs est nécessaire pour obtenir l'effet tachyphylactique recherché. Nous nous en sommes assurée par les expériences suivantes :

a) Après action convenable de l'éphédrine et lavage, nous faisons agir de façon consécutive six doses d'adrénaline chacune pendant 2 minutes et séparées les unes des autres par lavage et relaxation. A ce moment, la répétition de la dose initiale d'éphédrine donne lieu à une contraction de même ordre que la contraction initiale. Il n'y a donc pas eu de tachyphylaxie bien que la nature et la quantité des réactifs ajoutés soient les mêmes que dans les expériences d'affusions alternées donnant des résultats positifs. (Fig. 12_B).

b) Dans le même ordre d'idées, nous avons cherché à remplacer les affusions successives d'adrénaline par une seule dose réalisant une concentration d'adrénaline relativement importante pendant une durée prolongée.

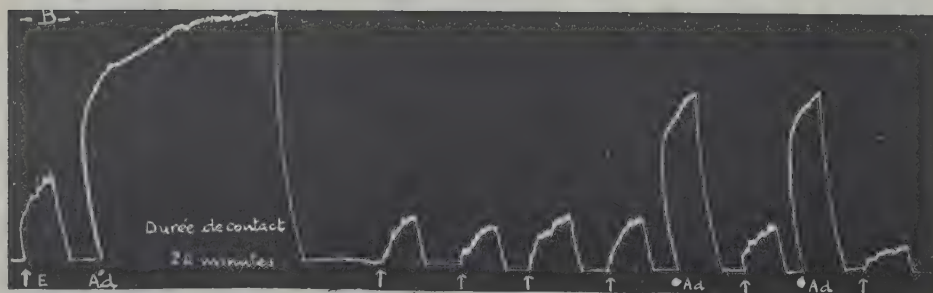
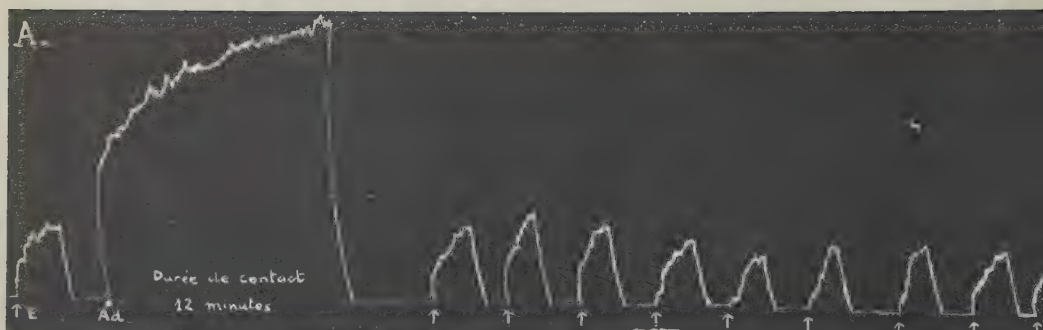


Fig. 13 - Essai d'obtention de la tachyphylaxie à l'éphédrine par l'action préalable et prolongée d'une seule forte dose d'adrénaline.

Réponses contracturantes de l'aorte isolée de Rat au cours des affusions répétées d'éphédrine (5×10^{-5}) après une forte dose d'adrénaline (10^{-7}) laissée

A - en contact 12 minutes avec l'aorte,

B - en contact 24 minutes avec l'aorte.

On n'observe pas de tachyphylaxie.

En B, deux affusions alternées d'adrénaline amènent déjà une diminution d'amplitude.

Après une contraction par l'éphédrine, lavage et relaxation, on ajoute l'adrénaline (10^{-7}) et après une durée de contact de 12 minutes, nouveau lavage suivi de relaxation, l'addition de la dose initiale d'éphédrine provoque une contraction d'amplitude similaire (Fig. 13_A). Lorsque la durée de contact de l'adrénaline atteint 24 minutes, on observe à vrai dire une diminution de l'amplitude de la réponse à l'éphédrine, mais on est loin d'obtenir une tachyphylaxie complète malgré l'importance de la dose. (Fig. 13_B).

ooo .

TABLEAU VI.

Influence de différentes doses d'adrénaline introduites de manière alternée sur le développement du phénomène de tachyphylaxie à l'éphédrine.

Rapports [E] [Ad]	Concentrations de l'éphédrine	Concentrations de l'adrénaline	Nombre d'affusions	Résultats + = tachyphylaxie
10^2	10^{-5}	10^{-7}	4	+++
2×10^2	2×10^{-6}	10^{-8}	5	+++
5×10^2	5×10^{-5}	10^{-7}	5	+++
10^3	10^{-5} 2×10^{-4}	10^{-8} 2×10^{-7}	8 4	+++ +++
1×10^3	2×10^{-5} 2×10^{-4}	10^{-8} 10^{-7}	8 6	+++ +++
5×10^3	10^{-5} 3×10^{-5} 10^{-4}	2×10^{-9} 10^{-9} 2×10^{-8}	4 4 6	+++ +++ +++
10^4	10^{-5} 10^{-4}	10^{-9} 10^{-8}	8 7	+++ +++
2×10^4	10^{-4} 2×10^{-4}	5×10^{-8} 10^{-8}	8 7	0 0
5×10^4	5×10^{-4}	10^{-8}	11	0
10^5	10^{-4}	10^{-9}	8	0
2×10^5	2×10^{-5}	10^{-9}	14	0

B - ETUDE DES CONCENTRATIONS RELATIVES OPTIMALES
EN EPHEDRINE ET EN ADRENALINE.

L'ensemble de nos résultats est rassemblé dans le Tableau VI. Nous avons adopté la notation suivante :

- 0 , absence de tachyphylaxie
- (+) , tachyphylaxie avec obtention d'amplitude finale entre 75 et 50 p. 100 de l'amplitude initiale.
- (++) , tachyphylaxie avec amplitude finale de 50 à 25 p. 100 de l'amplitude initiale.
- (+++) , tachyphylaxie avec amplitude finale inférieure à 25 p. 100 de l'initiale.

Dans la plupart de nos expériences, nous avons limité à 9 le nombre des affusions d'éphédrine. Nous appelons conventionnellement "tachyphylaxie totale" l'absence de toute réponse à la neuvième affusion (ou à une affusion antérieure). Autrement, nous qualifions la tachyphylaxie de partielle.

Les résultats sont également représentés par le graphique (Fig. 14). Nous avons porté,

- en ordonnées, l'amplitude des contractions fournies par la substance étudiée exprimée en pourcentage de l'amplitude de la contraction observée à la première affusion.
- en abscisses, le numéro d'ordre des affusions suivant le mode opératoire décrit.

D'une manière générale, nous avons trouvé (Tableau VII et figure 14) que :

. quand le rapport des concentrations $\frac{[E]}{[Ad]}$ oscille autour

de 10^5 , l'action de l'éphédrine sur l'aorte isolée de Rat se maintient assez stable (c'est-à-dire sans tachyphylaxie), bien que dans certaines expériences, l'amplitude des contractions au cours des affusions successives sur la même préparation soit légèrement supérieure à l'amplitude de la contraction initiale (Fig. 11_B) ;

TABLEAU VII - Etude des concentrations relatives optimales en éphédrine et en adrénaline. Moyenne des réponses obtenues (par rapport à la réponse initiale égale à 100) sur l'aorte isolée de Rat au cours des affusions d'éphédrine.

NUMERO d'ORDRE des AFFUSIONS de l'EPHEDRINE	RAPPORTS des CONCENTRATIONS $\frac{[E]}{[Ad]}$			
	10^5	10^4	10^3	10^2
	Moyenne de 10 expériences	Moyenne de 9 expériences	Moyenne de 10 expériences	Moyenne de 9 expériences
1	100	100	100	100
2	97	83	76	61
3	91	70	54	40
4	95	56	34	23
5	96	42	18	0
6	93	29	7	-13
7	90	19	0	-20
8	90	3	- 7	-23
9	91	-8	-15	-26

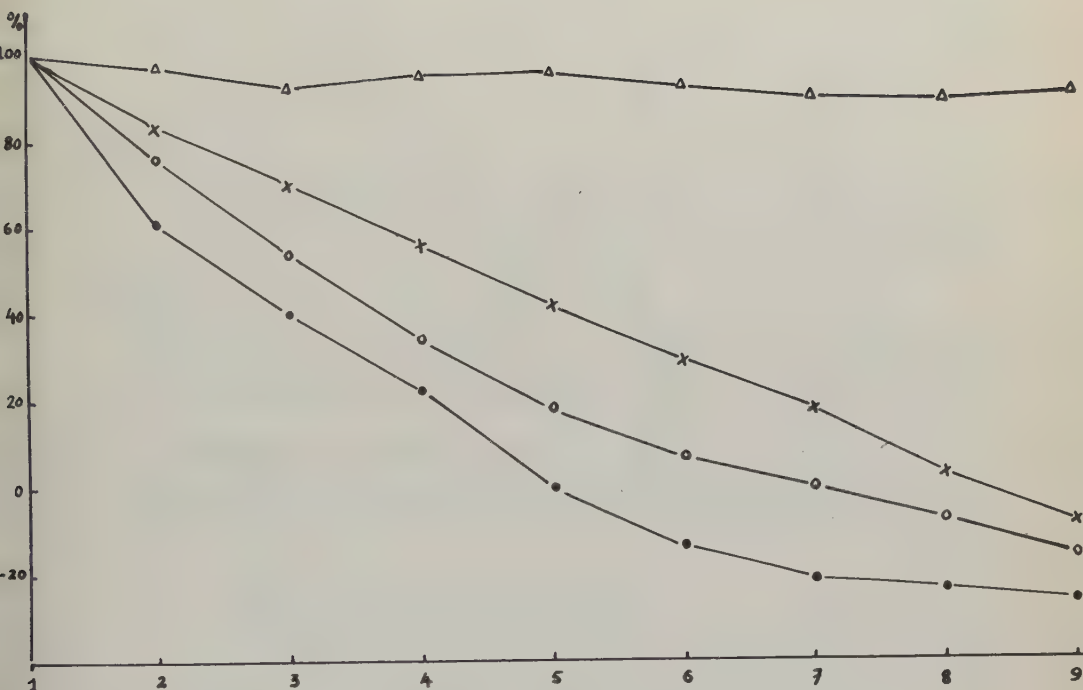


Fig. 14 -

Courbes comparatives traduisant le développement du phénomène de tachyphylaxie à l'éphédrine en fonction des rapports de concentration $\frac{[E]}{[Ad]}$: 10^5 Δ — Δ , 10^4 x — x , 10^3 o — o et 10^2 $\bullet$ — $\bullet$. En abscisses : Numéro d'ordre des affusions. En ordonnées : Amplitude des contractions (par rapport à l'amplitude de la contraction initiale égale à 100) de l'aorte isolée de Rat lors de l'administration répétée d'éphédrine en alternance avec différentes doses d'adrénaline.

Chaque point représente la moyenne d'au moins 5 essais faits avec des rapports de concentrations voisins (Par exemple pour 10^5 , c'est en réalité pour tous les rapports de concentrations entre 10^5 et 5×10^5).

. quand le rapport des concentrations $\frac{[E]}{[Ad]}$ se situe entre 10^2 et 10^4 , les contractions fournies par l'éphédrine au cours de la répétition des doses deviennent de plus en plus petites. Et, plus le rapport des concentrations $\frac{[E]}{[Ad]}$ est petit, c'est-à-dire plus la concentration de l'adrénaline introduite est plus grande, plus vite se manifeste le phénomène de tachyphylaxie.

Avec le rapport $\frac{[E]}{[Ad]} = 10^4$, la diminution ou la disparition de l'action de l'éphédrine se produit seulement à partir de la neuvième répétition. L'amplitude des contractions données par cette dernière substance ne diminue que légèrement lors de l'administration des quatre premières doses.

Avec le rapport $\frac{[E]}{[Ad]} = 10^3$, l'action de l'éphédrine diminue progressivement et nettement - l'amplitude de la contraction à la cinquième dose d'éphédrine n'est plus que de 20 p. 100 de l'amplitude initiale - puis s'annule à la septième ou huitième affusion.

Avec le rapport $\frac{[E]}{[Ad]} = 10^2$, la tachyphylaxie à l'éphédrine se développe encore plus rapidement. L'action de cette substance sur l'aorte isolée disparaît lors de la quatrième ou cinquième affusion.

Lorsque, une fois obtenue cette disparition d'action, nous poursuivons les affusions, trois cas peuvent se produire :

- soit une inversion d'action qui se produit avec la même amplitude à chaque addition d'éphédrine ;
- soit le maintien d'une absence de réponse ;
- soit une réapparition de l'action de l'éphédrine à la condition toutefois qu'un temps de repos d'au moins une heure soit ménagée après l'obtention de la tachyphylaxie.

Ici, nous devons faire quelques remarques :

1°/ Pour des rapports des concentrations $\frac{[E]}{[Ad]}$ inférieurs à 10^3 , le phénomène de la tachyphylaxie se manifeste rapidement si l'organe employé se décontracte assez vite après une forte dose d'adrénaline. Si, au contraire, ce segment d'artère met plus de vingt-cinq minutes à revenir au tonus de base, la tachyphylaxie ne se développe pas.

2°/ Les animaux ont réagi différemment en fonction des variations saisonnières. En hiver, la sensibilité des organes isolés

aux drogues utilisées est assez faible, tandis qu'elle est beaucoup plus élevée aux températures modérées (20° à 30° C). Mais quand la température s'élève à plus de 30° C, il n'est plus possible d'étudier le phénomène de tachyphylaxie car la réactivité des organes isolés est très modifiée. Les résultats trouvés dans ces conditions sont parfois aberrants.

3°/ Après la première administration d'adrénaline, la réponse de l'organe à la deuxième addition d'éphédrine est en général plus grande (jusqu'à 30 p. 100 supérieure à la première réponse à l'éphédrine). De même, l'amplitude de contraction donnée par l'adrénaline à la deuxième administration est aussi nettement plus élevée. Puis, l'action du médiateur sympathique se maintient très stable au cours des additions. Nous pouvons donc tenir compte de l'intensité de l'action de l'adrénaline sur l'aorte isolée pour apprécier la fatigabilité de l'organe au cours de l'expérience.

C - REMPLACEMENT DE L'EPHEDRINE PAR LA TYRAMINE ET DE L'ADRENALINE PAR LA NORADRENALINE.

Nous avons pu montrer que la tyramine qui, comme l'éphédrine, est un sympathomimétique indirect, est susceptible de remplacer cette dernière pour la mise en évidence de la tachyphylaxie. D'autre part, il s'est avéré que la noradrénaline peut remplacer l'adrénaline comme inducteur de la tachyphylaxie de l'action de l'éphédrine et de la tyramine. Nous avons au total quatre possibilités de groupements deux par deux des quatre substances en cause, possibilité dont l'une (E/Ad) a déjà été étudiée.

Nous allons préciser nos résultats concernant les trois autres possibilités.

1. Etude de l'effet des concentrations relatives en éphédrine et en noradrénaline sur la tachyphylaxie.

Nous avons constaté (Tableau VIII et Figure 15) que :

. quand le rapport des concentrations $\frac{[E]}{[NA]}$ est voisin de 10^5 , les réponses contracturantes de l'éphédrine sur l'aorte isolée au cours des administrations répétées sont constantes ou parfois augmentées légèrement et progressivement ;

. quand le rapport des concentrations $\frac{[E]}{[NA]}$ est situé entre 10^2 à 10^4 , l'action de l'éphédrine diminue graduellement au cours des affusions, comme dans le cas précédent $\frac{[E]}{[Ad]}$. De même, plus le rapport des concentrations est faible, plus la tachyphylaxie à l'éphédrine se développe rapidement. Mais, ici, le phénomène étudié aux différents rapports (10^2 , 10^3 et 10^4) est moins net que dans le premier cas (E/Ad).

Avec le rapport $\frac{[E]}{[NA]} = 2 \times 10^4$, on commence à noter une diminution d'action de l'éphédrine assez prononcée à la septième addition bien qu'après les premières doses, les réponses contracturantes de l'aorte isolée à l'éphédrine soient à peu près égales.

Avec le rapport 10^4 , la tachyphylaxie à l'éphédrine se manifeste nettement, mais on n'observe pas de disparition d'action à la neuvième dose.

Avec le rapport 10^3 , l'amplitude des contractions fournies par l'éphédrine au cours de l'expérience s'atténue progressivement puis s'annule à la neuvième addition.

Avec le rapport 10^2 , l'action de l'éphédrine disparaît lors de la sixième ou de la septième affusion.

Si nous considérons maintenant les conditions d'apparition de la tachyphylaxie à l'éphédrine par administration d'une manière alternée soit de l'adrénaline, soit de la noradrénaline, nous remarquons qu'il n'y a que des différences de netteté suivant chaque cas.

Dans le cas de la noradrénaline, nous avons constaté que la valeur optimale du rapport des concentrations $\frac{[E]}{[NA]}$ était de dix fois inférieur à celle que nous avons observée avec l'adrénaline, c'est-à-dire que la noradrénaline se montre environ dix fois moins active que l'adrénaline. On peut apprécier la différence d'intensité d'action de ces deux pyrocatecholamines d'après les Figures 14 et 15.

2. Etude de l'effet des concentrations relatives en tyramine et en adrénaline sur la tachyphylaxie.

Nous avons remarqué (Tableau IX et Figure 16) que :

. l'action de la tyramine sur l'aorte isolée de Rat est également bien constante au cours des administrations répétées, quand le rapport des concentrations $\frac{[TYR]}{[Ad]}$ se situe à 10^5 .

. les contractions fournies par cette substance phénolique à doses égales et répétées deviennent de plus en plus faibles quand le rapport des concentrations se trouve entre 10^2 et 10^4 . Cette diminution d'action se fait plus lentement et non de manière progressive comme dans le cas de l'éphédrine. Ainsi, nous n'avons pas observé une séparation nette et graduelle des graphiques exprimant les résultats obtenus avec différents rapports de concentrations.

Avec le rapport 10^4 , l'action de la tyramine lors de la neuvième addition n'est diminuée que d'environ 50 p. 100.

C'est pour le rapport 10^3 que la tachyphylaxie à la tyramine se manifeste dans les conditions optimales, mais cette tachyphylaxie n'est pas totale, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de disparition complète de l'action.

TABLEAU VIII - Etude des concentrations relatives optimales en éphédrine et en noradrénaline. Moyenne des réponses obtenues (par rapport à la réponse initiale égale à 100) sur l'aorte isolée de Rat au cours des affusions d'éphédrine.

NUMERO d'ORDRE des AFFUSIONS de l'EPHEDRINE	RAPPORTS des CONCENTRATIONS $\frac{[E]}{[NA]}$			
	10^5	10^4	10^3	10^2
	Moyenne de 10 expériences	Moyenne de 9 expériences	Moyenne de 10 expériences	Moyenne de 9 expériences
1	100	100	100	100
2	102	87	78	71
3	100	76	64	51
4	102	63	50	36
5	100	52	38	20
6	103	42	28	10
7	103	29	17	0
8	103	18	8	- 8
9	100	12	0	- 17

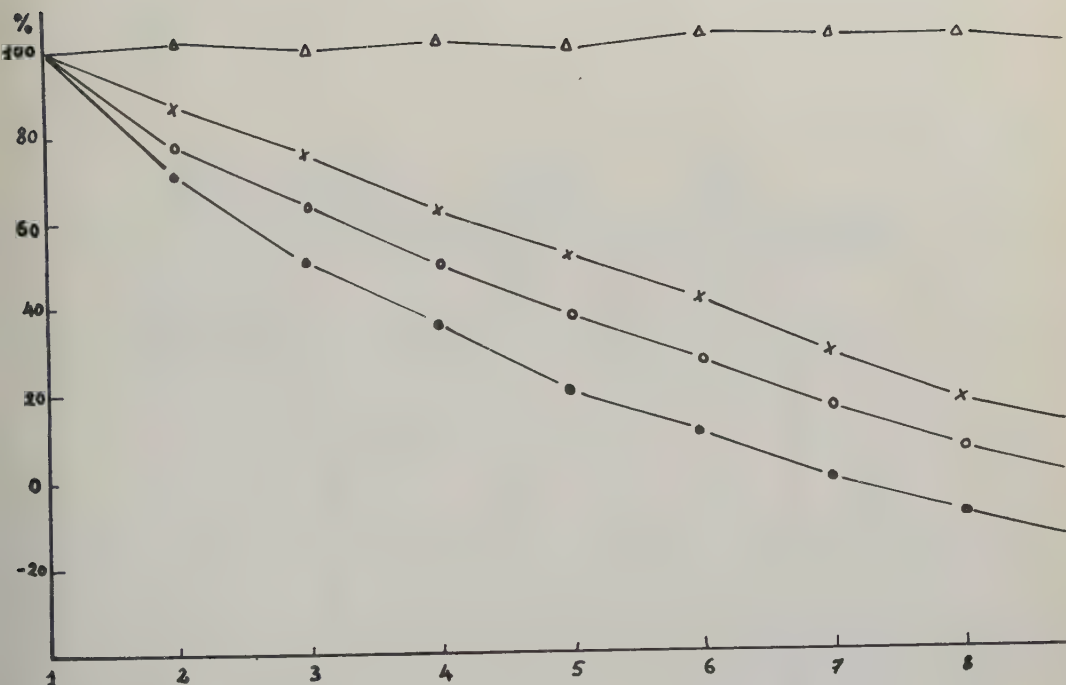


Fig. 15 -

Courbes comparatives traduisant le développement du phénomène de tachyphylaxie à l'éphédrine en fonction des rapports de concentration

$10^5 \Delta$ — $10^4 x$ — $10^3 \circ$ et $10^2 \bullet$. En abscisses : N° d'ordre des affusions. En ordonnées : Amplitude des contractions (par rapport à l'amplitude de la contraction initiale égale à 100) de l'aorte isolée de Rat lors de l'administration répétée d'éphédrine en alternance avec différentes doses de noradrénaline.

Chaque point représente la moyenne d'au moins 5 essais faits avec des rapports de contractions voisins (Par exemple pour 10^5 , c'est en réalité pour tous les rapports de concentrations entre 10^5 et 5×10^5).

TABLEAU IX - Etude des concentrations relatives optimales en tyramine et en adrénaline. Moyenne des réponses obtenues (par rapport à la réponse initiale égale à 100) sur l'aorte isolée de Rat au cours des affusions de tyramine.

NUMERO d'ORDRE des AFFUSIONS de la TYRAMINE	RAPPORTS des CONCENTRATIONS $\frac{[TYR]}{[Ad]}$			
	10^5	10^4	10^3	10^2
	Moyenne de 5 expériences	Moyenne de 7 expériences	Moyenne de 9 expériences	Moyenne de 6 expériences
1	100	100	100	100
2	103	92	79	89
3	104	83	63	80
4	103	76	52	72
5	100	69	42	64
6	98	64	34	57
7	97	58	29	53
8	99	52	23	44
9	98	45	20	34

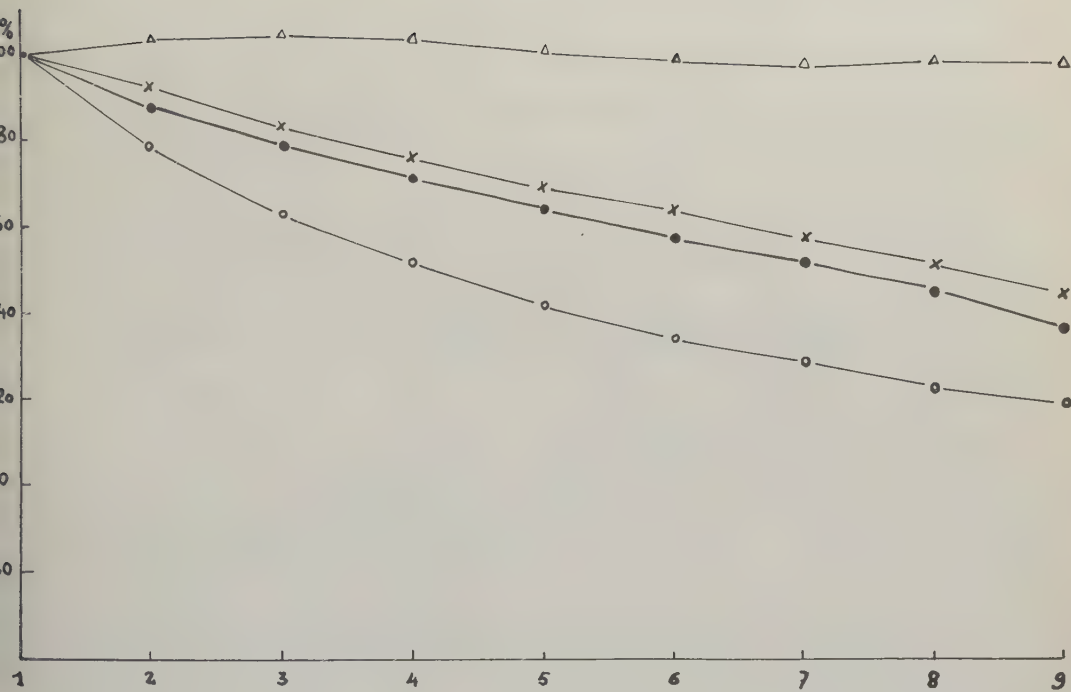


Fig. 16 -

Courbes comparatives traduisant le développement du phénomène de tachyphylaxie à la tyramine en fonction des rapports de concentrations $\frac{[TYR]}{[Ad]}$
 $10^5 \Delta$ — Δ , $10^4 x$ — x , $10^3 o$ — o et $10^2 \bullet$ — $\bullet$. En abscisses : numéro d'ordre des affusions. En ordonnées : Amplitude des contractions (par rapport à l'amplitude de la contraction initiale égale à 100) de l'aorte isolée de Rat lors de l'administration répétée de tyramine en alternance avec différentes doses d'adrénaline.

Chaque point représente la moyenne d'au moins cinq essais faits avec des rapports de concentrations voisins (Par exemple pour 10^4 , c'est en réalité pour tous les rapports de concentrations entre 10^4 et 5×10^4).

TABLEAU X - Etude des concentrations relatives optimales en tyramine et en noradrénaline. Moyenne des réponses obtenues (par rapport à la réponse initiale égale à 100) sur l'aorte isolée de Rat au cours des affusions de tyramine.

NUMERO d'ORDRE des AFFUSIONS de la TYRAMINE	RAPPORTS des CONCENTRATIONS $\frac{[TYR]}{[NA]}$			
	10^5	10^4	10^3	10^2
	Moyenne de 7 expériences	Moyenne de 9 expériences	Moyenne de 10 expériences	Moyenne de 7 expériences
1	100	100	100	100
2	98	94	84	74
3	96	88	71	53
4	93	81	58	32
5	87	75	49	16
6	83	66	37	4
7	76	60	32	-5
8	71	54	28	-10
9	68	49	23	-15

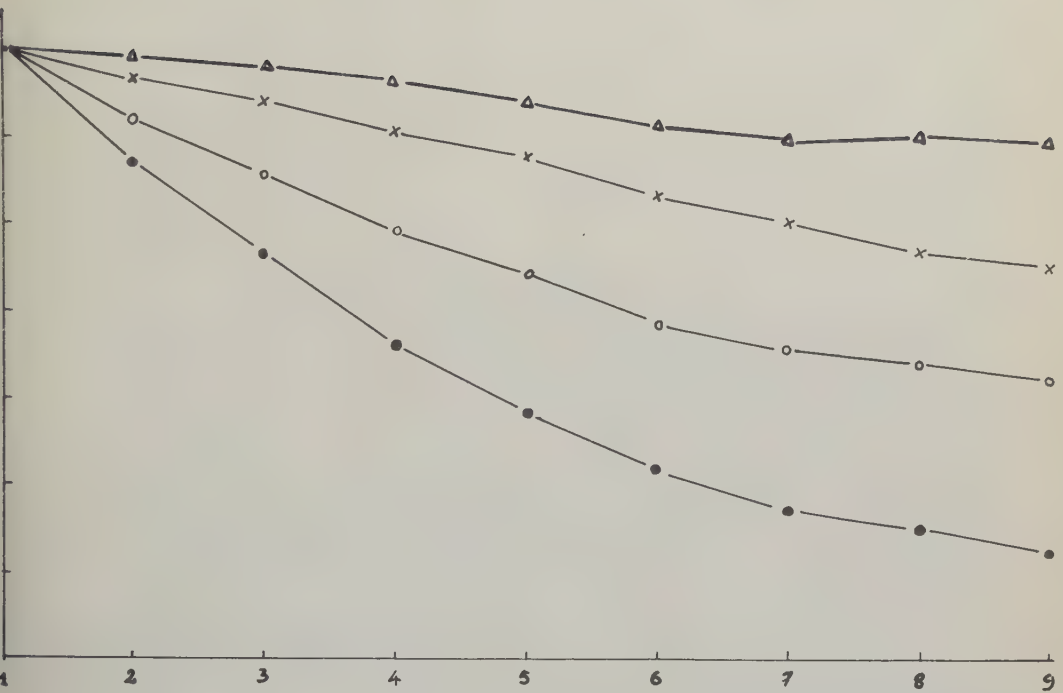


Fig. 17 -

Courbes comparatives traduisant le développement du phénomène de tachyphylaxie à la tyramine en fonction des rapports de concentrations $\frac{[TYR]}{[NA]}$: 10^5 Δ—Δ, 10^4 x—x, 10^3 ○—○ et 10^2 ●—●. En abscisses : Numéro d'ordre des affusions. En ordonnées : Amplitude des contractions (par rapport à l'amplitude de la contraction initiale égale à 100) de l'aorte isolée de Rat lors de l'administration répétée de tyramine en alternance avec différentes doses de noradrénaline.

Chaque point représente la moyenne d'au moins cinq essais faits avec des rapports de concentrations voisins (Par exemple pour 10^4 , c'est en réalité pour tous les rapports de concentrations entre 10^4 et 5×10^4).

Avec le rapport 10^2 , cette diminution des réponses contracturantes a une pente plus faible que pour 10^3 , de sorte que la courbe est comprise entre celles qui correspondent aux rapports 10^4 et 10^3 .

On s'aperçoit ici que l'action de l'adrénaline est peu efficace sur le développement de la tachyphylaxie à la tyramine.

3. Etude de l'effet des concentrations relatives en tyramine et en noradrénaline sur la tachyphylaxie.

Nous allons enfin examiner l'influence de la noradrénaline sur l'apparition de la tachyphylaxie à la tyramine. Nous avons constaté (Tableau X et Figure 17) que :

. en utilisant le rapport $\frac{[TYR]}{[NA]} = 10^5$, les réponses

contracturantes fournies par la tyramine diminuent légèrement au cours des affusions répétées ; l'amplitude de la contraction donnée par la tyramine à la neuvième dose représente encore 80 p. 100 de l'amplitude initiale. - C'est ce que nous avons observé au cours des administrations successives de la tyramine dans les conditions habituelles de l'étude du phénomène de tachyphylaxie. Il faut rappeler que dans les trois cas précédents, avec le rapport 10^5 , les actions de l'éphédrine et de la tyramine sur l'aorte isolée se maintenaient stables. Ici, pour avoir les mêmes résultats, il faut utiliser des rapports supérieurs à 10^5 .

. le phénomène de tachyphylaxie se manifeste également quand les rapports des concentrations se situent entre 10^2 et 10^4 . Ce phénomène se développe plus lentement que dans le cas de l'éphédrine, c'est-à-dire que la courbe a une pente plus faible.

Avec le rapport 10^4 , la tyramine voit son action diminuée de moitié lors de la neuvième addition, comme dans le cas TYR/Ad.

En utilisant le rapport 10^3 , la tachyphylaxie à la tyramine est plus nette, mais elle n'est que partielle. La réponse contracturante donnée par la tyramine à la neuvième dose correspond encore à 20 p. 100 de l'amplitude initiale.

Avec le rapport 10^2 , la tachyphylaxie à la tyramine est totale à partir de la sixième dose.

Notons que nous n'avons pas étudié les rapports de concentrations inférieures à 10^2 car il faudrait employer dans ce cas des doses d'adrénaline ou de noradrénaline très fortes (10^{-6} à 5×10^{-5}), même avec un organe à grande réactivité à l'éphédrine ou à la tyramine. En effet, la plus petite concentration efficace d'éphédrine ou de tyramine se situe à 5×10^{-6} et 10^{-5} . En outre, avec de fortes doses d'adrénaline

donnant des contractions maximales, l'aorte isolée met un temps assez long pour se décontracter. Or, nous avons déjà signalé que pour voir apparaître la tachyphylaxie à l'éphédrine ou à la tyramine sur cette préparation, il faut que l'intervalle de temps entre deux administrations successives ne soit pas trop grand.

4. Interprétation mathématique des résultats.

L'examen des résultats fournis par les expériences ne nous permet pas de dégager une loi générale, car ils ne représentent pas un ensemble complètement cohérent.

Cependant, nous pouvons faire un certain nombre de remarques :

1°/ Il existe, d'une part, des rapports de concentrations δ (10^5) tels que l'amplitude des contractions induites par la substance étudiée (Ephédrine ou Tyramine) ne varie pratiquement pas au cours de la répétition des affusions. A l'exception du cas de la tyramine utilisé en alternance avec de la noradrénaline, cas déjà mentionné dans l'exposé des résultats.

D'autre part, pour un rapport de concentrations $\underline{d}$ compris entre 10^2 et δ (10^5), les amplitudes des réponses contracturantes données par les affusions faites au cours de la répétition des doses deviennent de plus en plus petites, c'est-à-dire que l'amplitude des contractions fournies par la substance étudiée est fonction décroissante de la répétition des affusions (Tachyphylaxie "positive").

2°/ L'examen des courbes (suivant le pourcentage $\underline{y}$ de l'amplitude des contractions données par la substance étudiée par rapport à celle qui a été observée au début de l'expérience mis en ordonnée et l'ordre $\underline{x}$ de la répétition des affusions mis en abscisse) laisse entrevoir la possibilité d'une formule générale $y = f(x)$ où $f(x)$ peut être de la forme :

$$f(x) = e^{ax+b}$$

où $\underline{a}$ et $\underline{b}$ dépendent à la fois des substances utilisées et du rapport des concentrations employées.

La difficulté d'admettre une loi exponentielle $f(x) = e^{ax+b}$, réside en ce que certains résultats obtenus au cours des expériences sont "négatifs" (c'est-à-dire les cas où il y a inversion d'action). Mais il faut rappeler que nous avons fixé comme tonus de base, le taux d'élongation maximale qui n'était probablement pas atteint au début de l'expérience (deux à trois heures après le montage de l'organe). Au cours des affusions, ce tonus initial pourrait être modi-

fié et se trouverait à un niveau plus bas. Ainsi, l'inversion d'action observée quelquefois lors des additions successives ne serait en réalité qu'une décontraction progressive.

3°/ On a constaté qu'un fait expérimental intervient à l'encontre de l'établissement d'une loi générale : l'étude détaillée des courbes montre que pour deux substances données, et pour deux rapports de concentration d_1 et d_2 tels que $d_1 > d_2$, la courbe correspondante à d_1 n'est pas toujours au-dessus de celle correspondant à d_2 (rapports 10^2 et 10^3 dans le cas de Tyramine/Adrénaline). D'autre part, les courbes empiètent l'une sur l'autre, alors qu'on devrait observer que, plus $\underline{d}$ est petit, plus la courbe se rapproche de l'axe des x (cas des rapports de concentrations voisins par exemple 10^3 et 2×10^3).

4°/ Cependant, il nous paraît que dans l'ensemble, plus le rapport $\underline{d}$ est faible, plus la courbe $y = e^{ax+b}$ décroît vite.

Pour les substances utilisées, nous pensons qu'il est préférable de représenter les résultats en groupant par blocs les courbes qui empiètent mutuellement (cas où les rapports de concentration sont voisins) et en ne traçant seulement que leur courbe moyenne arithmétique.

Nous insistons sur le fait que les courbes tracées ne sont données qu'à titre indicatif et que nous n'avons aucune prétention d'en tirer une loi générale, comme nous l'avons dit plus haut. Nous n'avons pas trouvé d'autre moyen que de grouper les courbes qui empiètent mutuellement pour présenter d'une façon plus explicite nos résultats.

5°/ Les méthodes statistiques ne nous semblent pas être applicables ici, car les échantillons sont en nombre trop faible (au moins 3 expériences pour chaque couple de substances et pour un rapport de concentration). Les limites de confiance calculées risquent d'être incorrectes.

5. Conclusions.

Ainsi, d'après les faits expérimentaux, c'est bien la valeur du rapport des concentrations des substances utilisées qui conditionne l'atténuation, la disparition ou même l'inversion des réponses pharmacologiques de l'éphédrine ou de la tyramine sur le muscle lisse vasculaire de Rat.

Dans les quatre cas étudiés : $\frac{E}{Ad}$, $\frac{E}{NA}$, $\frac{TYR}{Ad}$ et $\frac{TYR}{NA}$, la tachyphylaxie à l'éphédrine ou à la tyramine apparaît quand le rapport des concentrations sympathomimétique indirect/sympathomimétique direct se trouve inférieur à 10^5 . Ce phénomène est optimal quand les rapports étudiés sont de 10^3 (Fig. 18_A et 18_B et 19_A et 19_B).

D'une manière générale, ceci traduit bien que l'éphédrine et la tyramine d'une part, et l'adrénaline et la noradrénaline d'autre part, ont les mêmes activités sur l'aorte isolée, bien que leur intensité d'action ne soit pas la même.

L'éphédrine et la tyramine produisent des contractions mesurables aux concentrations de 10^{-6} à 5×10^{-4} . L'action de la tyramine est nettement plus forte que celle de l'éphédrine à la même concentration. L'adrénaline et la noradrénaline donnent des réponses contracturantes aux concentrations variant de 5×10^{-11} à 10^{-6} . La noradrénaline provoque des contractions d'amplitude plus grande que celles fournies par l'adrénaline à la même dose.

Dans l'étude de la tachyphylaxie à l'éphédrine ou à la tyramine, on s'aperçoit également qu'il y a une différence de netteté dans leurs actions sur le segment d'artère employé.

Si nous opérons dans les conditions habituelles du développement de la tachyphylaxie, nous constatons que les actions de l'éphédrine à doses constantes et successives se maintiennent très stables tandis que celles de la tyramine diminuent légèrement par rapport à la réponse initiale.

Si nous expérimentons suivant la méthode alternée en administrant des médiateurs sympathiques entre deux affusions successives de substance étudiée, nous avons remarqué au contraire que les réponses données par l'éphédrine diminuaient plus rapidement que celles fournies par la tyramine.

De même, l'influence du remplacement de l'adrénaline par la noradrénaline sur le développement de la tachyphylaxie à l'éphédrine ou à la tyramine varie suivant la nature du sympathomimétique indirect. L'adrénaline agit plus efficacement que la noradrénaline dans l'apparition de la tachyphylaxie à l'éphédrine, tandis que la noradrénaline se montre plus active pour la tyramine dans le même phénomène étudié.

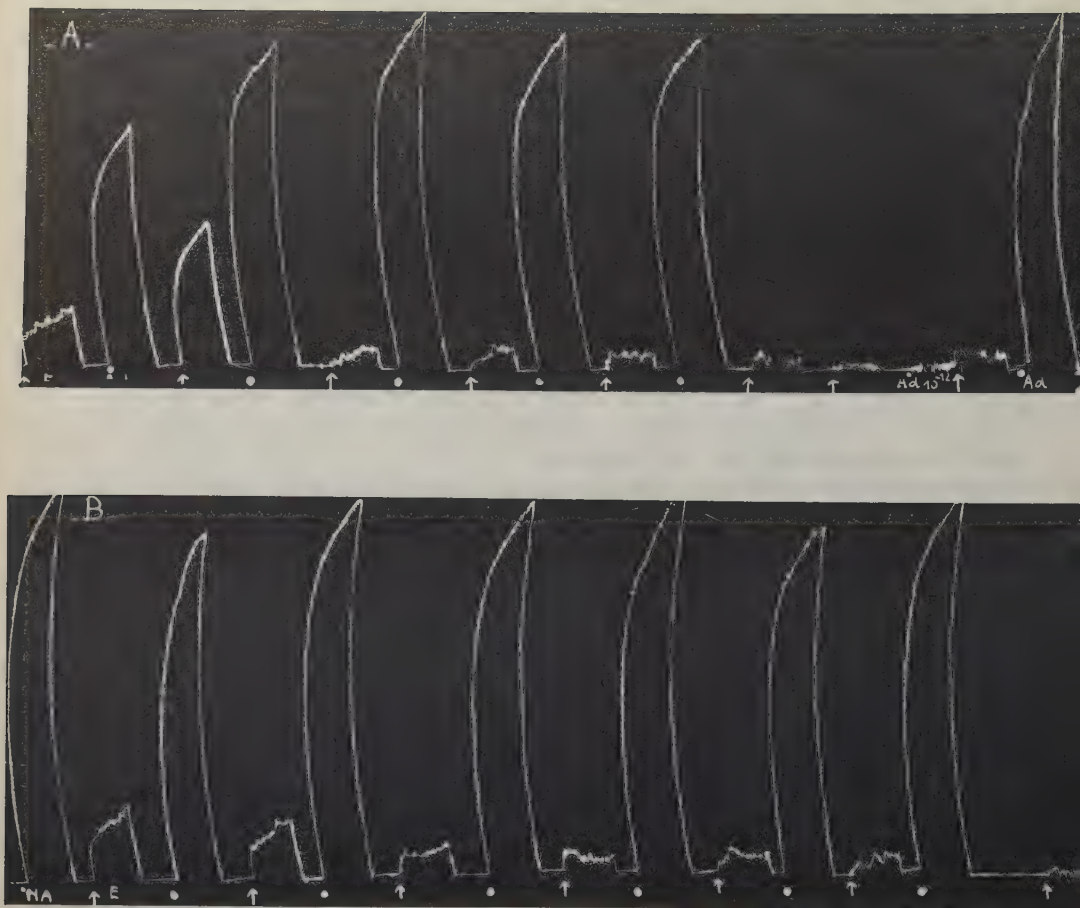


Fig. 18 - Réponses contracturantes de l'aorte isolée de Rat au cours des affusions alternées d'éphédrine $\uparrow$ E (5×10^{-5}), et

A - d'adrénaline • Ad (5×10^{-8}),

B - de noradrénaline • NA (5×10^{-8}).

Dans les deux cas, la tachyphylaxie est obtenue rapidement : les rapports $\frac{[E]}{[Ad]}$ et $\frac{[E]}{[NA]}$ = 10^3 semblent donc les plus favorables.

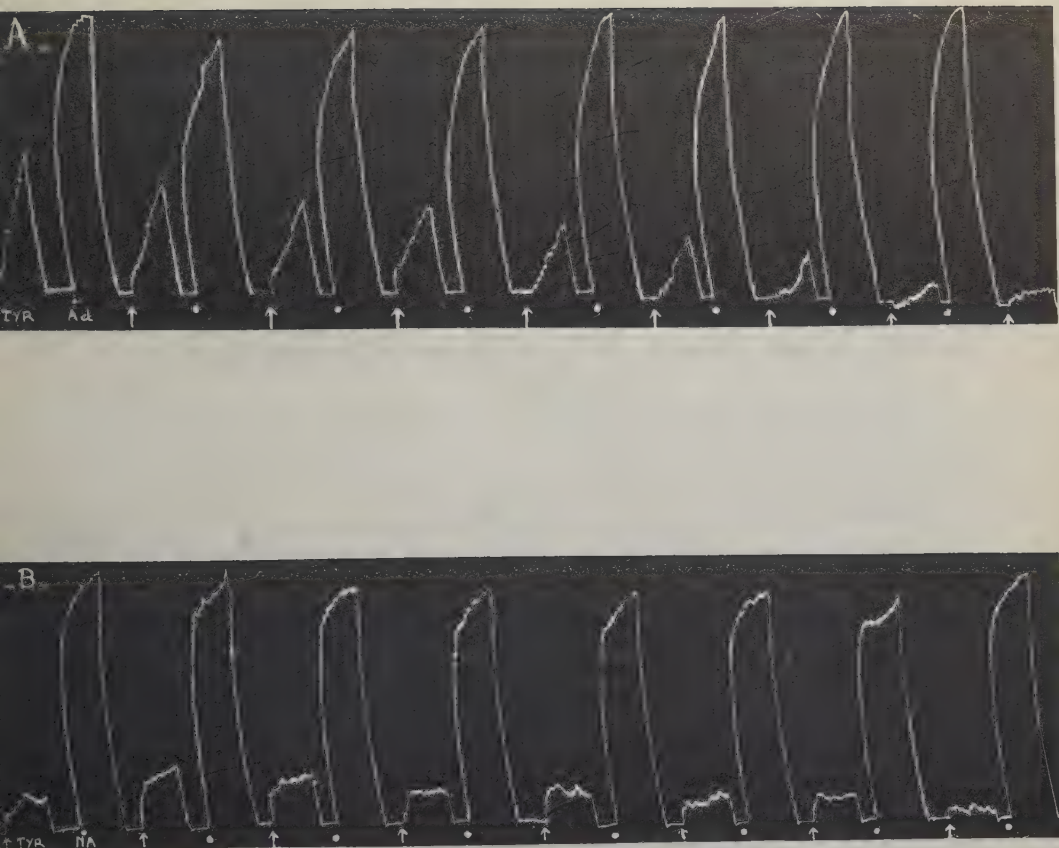


Fig. 19 - Réponses contracturantes de l'aorte isolée de Rat au cours des administrations alternées de tyramine $\uparrow$ TYR (2×10^{-5}) et

A - d'adrénaline ● Ad (2×10^{-8}),
 B - de noradrénaline ● NA (2×10^{-8}).

Dans les deux cas, la tachyphylaxie est obtenue rapidement :

les rapports $\frac{[TYR]}{[Ad]}$ et $\frac{[TYR]}{[NA]} = 10^3$ semblent donc aussi les plus favorables (Cf. Fig. 18).

D - ACTION CONJOINTE DE L'EPHEDRINE ET DE L'ADRENALINE SUR L'AORTE ISOLEE DE LAPIN.

A la suite des expérimentations antérieures, nous avons montré que l'adrénaline et l'éphédrine produisent sur l'aorte isolée de Lapin coupée en hélice des effets contracturants. L'action de l'éphédrine est beaucoup plus faible que celle de l'adrénaline.

On sait qu'en présence d'éphédrine, la sensibilité de plusieurs muscles lisses à l'adrénaline est modifiée soit dans le sens d'un effet synergique, soit, au contraire, dans le sens d'un antagonisme.

Cette propriété qu'a l'éphédrine, ajoutée à dose relativement faible, de renforcer les effets de l'adrénaline ou, au contraire, ajoutée à dose relativement forte, d'atténuer les effets du médiateur sympathique, a été d'ailleurs constatée par SCHAUMANN (1928) sur les vaisseaux de la Grenouille, par REINITZ (1929) sur l'utérus de Lapin, par GADDUM et KWIATKOWSKI (1938) sur le cœur de Grenouille, l'oreille de Lapin, la membrane nictitante de Chat, par FURCHGOTT et ASHBY (1955) sur l'aorte isolée de Lapin et par VALETTE et MASSE (1962) sur la vésicule séminale de Rat.

FURCHGOTT a expliqué qu'avec de fortes concentrations d'éphédrine, les réponses contracturantes à l'adrénaline et à la noradrénaline sont habituellement déprimées apparemment à cause d'un antagonisme compétitif de l'éphédrine beaucoup moins active pour les récepteurs "moteurs" adrénergiques. Il pense qu'avec un petit nombre de préparations vasculaires, il est difficile de démontrer une potentialisation de l'adrénaline par l'éphédrine, peut être parce que la concentration nécessaire pour la potentialisation n'est pas très différente de celle nécessaire pour l'antagonisme compétitif.

Nous avons alors été amenée à étudier de plus près les effets produits par l'adrénaline à différentes concentrations sur l'aorte isolée de Lapin soumise à l'action préalable de doses variables d'éphédrine et à préciser ainsi les conditions de potentialisation et d'antagonisme de l'éphédrine à l'égard du médiateur sympathique.

Méthode

La technique de prélèvement et de montage de la préparation est celle qui a été décrite par FURCHGOTT et BHADRAKOM (1953).

Le lapin de 2 à 3 kg est tué par section des carotides après avoir été assommé. On prélève l'aorte dans sa partie thoracique.

Le segment d'aorte prélevé est coupé selon une section hélicoïdale et monté dans un bain de liquide de Krebs bicarbonaté soumis à un barbotage de mélange gazeux contenant 95 p. 100 d'O₂ et 5 p. 100 d'anhydride carbonique, et maintenu à 37, 5 °C.

La composition de la solution de Krebs bicarbonatée a été donnée au Chapitre IV.

On introduit dans le bain (15 ml) une dose convenable d'éphédrine, après avoir laissé le produit en contact avec l'aorte pendant 2 minutes et sans lavage intercalaire, on ajoute la dose d'adrénaline choisie au préalable. On lave l'organe trois fois après avoir laissé l'adrénaline agir également pendant 2 minutes. Les essais ultérieurs sont pratiqués, quand le tonus se retrouve de nouveau à son niveau de base, avec des doses croissantes d'adrénaline et des doses d'éphédrine constantes. A la fin de l'expérience, on cherche à obtenir la contraction maximale avec l'adrénaline seule.

On peut choisir une concentration d'éphédrine comprise entre 5×10^{-6} et 10^{-4} et travailler avec des concentrations croissantes d'adrénaline de 10^{-9} à 10^{-7} .

Résultats.

Les courbes action-dose obtenues (Fig. 20 - Tableau XI) montrent que,

. pour des concentrations d'éphédrine faibles comprises entre 5×10^{-6} à 10^{-5} des effets synergiques apparaissent à l'égard de l'adrénaline à toutes les concentrations étudiées (10^{-9} à 10^{-7}) ;

. pour des concentrations d'éphédrine relativement fortes comprises entre 2×10^{-5} et 5×10^{-5} , des effets synergiques apparaissent à l'égard de l'adrénaline aux concentrations relativement faibles (10^{-9} à $7,5 \times 10^{-9}$) et des effets antagonistes surviennent à l'égard de ce médiateur sympathique aux concentrations plus élevées ($7,5 \times 10^{-9}$ à 10^{-7}).

Nous avons remarqué que la valeur optimale de l'éphédrine pour l'action synergique à l'égard de l'adrénaline aux concentrations étudiées (10^{-9} à 10^{-7}) est de 10^{-5} , tandis que les concentrations d'é-

TABLEAU XI - Action conjointe de l'éphédrine et de l'adrénaline
Moyennes de l'amplitude des contractions observées en pourcentage
de la contraction maximale donnée par l'adrénaline seule ($A_M = 100$).

CONCENTRATIONS de l' ADRE- NALINE	CONCENTRATIONS de l'EPHEDRINE				
	0	5×10^{-6}	1×10^{-5}	2×10^{-5}	5×10^{-5}
	Moyenne de 10 expériences	Moyenne de 5 expériences	Moyenne de 5 expériences	Moyenne de 5 expériences	Moyenne de 5 expériences
1×10^{-9}	0	0	2,5	4	6
$2,5 \times 10^{-9}$	4	10	14	13	11
5×10^{-9}	15	21	23	20	18
$7,5 \times 10^{-9}$	23	26	30	28	21
1×10^{-8}	27	30	33	26	23
$2,5 \times 10^{-8}$	40	45	47	33	28
5×10^{-8}	51	56	58	45	33
$7,5 \times 10^{-8}$	59	62	65	48	38
1×10^{-7}	64	69	72	58	41

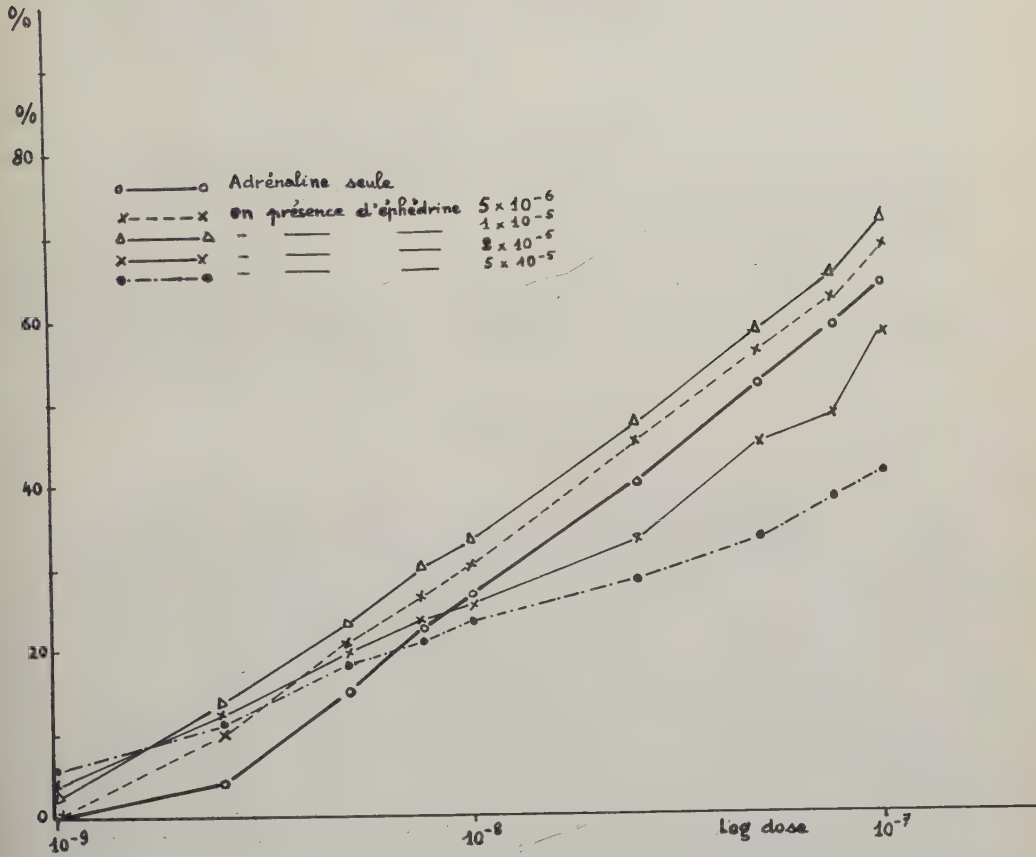


Fig. 20 -

Courbes action/dose de l'adrénaline seule et de l'adrénaline agissant en présence de doses fixes d'éphédrine (5×10^{-6} x - - x, 1×10^{-5} △ — △, 2×10^{-5} x — x et 5×10^{-5} ● — ●) sur l'aorte isolée de Lapin.

En abscisses : doses d'adrénaline, échelle logarithmique.

En ordonnées : amplitude des contractions en pourcentage de la contraction maximale donnée par l'adrénaline seule.

Chaque point représente la moyenne d'au moins 5 essais.

phédrine plus faibles (5×10^{-6}) donnent un effet synergique moins élevé et les concentrations inférieures à 5×10^{-6} ne modifient pas d'une façon appréciable l'action de cette pyrocatecholamine. Aux doses d'éphédrine plus élevées que celles étudiées, les effets synergiques et antagonistes de ce sympathomimétique à action indirecte à l'égard de l'adrénaline se rapprochent de ceux donnés par la concentration d'éphédrine 5×10^{-5} .

Enfin, nous avons constaté également que la concentration optimale d'éphédrine (10^{-5}) pour la potentialisation est peu différente de celle nécessaire pour l'antagonisme compétitif (2×10^{-5}) à l'égard de l'adrénaline (10^{-8} à 10^{-7}).

Les effets synergiques de l'éphédrine (de 5×10^{-6} à 5×10^{-5}) à l'égard de l'adrénaline (de 10^{-9} à 10^{-8}) ne se séparent pas nettement comme le montrent les résultats obtenus.

Discussion.

On sait que, d'après VELDSTRA, une substance peut passer progressivement du rôle de potentialisateur à celui d'antagoniste vis-à-vis d'un autre corps, par suite de modifications qui surviennent dans l'équilibre des complexes formés avec les récepteurs d'action et les zones de perte (Cf Chapitre I_C). La substance étudiée, l'éphédrine, se comporte donc en potentialisatrice vis-à-vis de l'adrénaline, car l'éphédrine a une plus grande affinité pour les zones de perte : une fois qu'elle occupe complètement les zones de perte, elle peut se fixer ensuite sur les récepteurs d'action et entrer en compétition avec l'adrénaline et apparaître comme inhibitrice car son activité intrinsèque est plus faible que celle de l'adrénaline. Ainsi, les propriétés inhibitrices ou potentialisatrices d'une substance vis-à-vis d'une autre substance dépendent d'abord de son affinité pour des récepteurs d'action ou des zones de perte et ensuite de son activité intrinsèque.

Quoiqu'il en soit du mécanisme intime des effets d'antagonisme ou de potentialisation réciproques de l'éphédrine et de l'adrénaline, il est possible d'en faire une analyse formelle en rapprochant les courbes obtenues (Fig. 20) de celles, toutes théoriques, données par ARIËNS, 1954 (Fig. 3).

On peut rassembler les concentrations d'éphédrine utilisées en deux groupes :

1°/ Pour les concentrations 5×10^{-6} et 10^{-5} (qui sont sous-liminales c'est-à-dire qui ne donnent pas d'effets contractiles par elles-mêmes), il n'est pas possible de mettre en évidence une interaction avec l'adrénaline au niveau des récepteurs. En effet, les courbes sont tout à fait

parallèles à celles de l'adrénaline seule. Toutefois, puisque ces concentrations sont sous-liminales ; on peut expliquer la légère potentialisation observée en se référant à l'hypothèse de VELDSTRA d'une compétition au niveau des zones de perte, en l'espèce la M. A. O. (GADDUM et KWIATKOWSKI, 1938) ou d'autres systèmes enzymatiques (cf. chapitre II - B-2).

2°/ Pour les concentrations supra-liminales de 2×10^{-5} à 5×10^{-5} , on n'observe une synergie que pour les faibles concentrations d'adrénaline (inférieures à 10^{-8}) et, au contraire, un net antagonisme pour les fortes concentrations. Il y a donc un croisement des courbes (Fig. 20), ce qui permet de les rapprocher de celles données par ARIENS (1954) à propos de l'antagonisme compétitif de deux substances sur le même système de récepteurs (cf. Chapitre I). Dans ces conditions, nos résultats tendent à attribuer à l'éphédrine une activité intrinsèque de 0,2 par rapport à celle de l'adrénaline prise comme unité.

ooo

E - EFFETS DES INHIBITEURS DU CATABOLISME DES AMINES SYMPATHIQUES.

Nous venons de voir que les réponses contracturantes de l'aorte isolée de Rat lors de l'administration répétée d'éphédrine ne diminuent d'amplitude qu'en faisant alterner les doses de cette substance et de fortes concentrations d'adrénaline (de l'ordre de 10^{-8}).

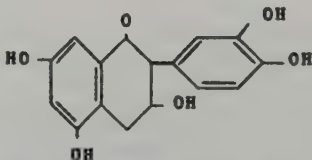
Cette observation nous a amenée à penser qu'il était possible de remplacer les concentrations élevées d'adrénaline par des concentrations plus faibles mais en les renforçant par des substances qui retardent le métabolisme adrénalinique.

Nous avons alors entrepris des expériences avec des substances susceptibles de jouer un rôle protecteur vis-à-vis de la destruction de la substance médiatrice. C'est le cas notamment :

- 1 - des substrats de l'O-méthyl-transférase, un des enzymes métabolisant les médiateurs diphenoliques.
- 2 - des inhibiteurs de la monoaminoxydase, enzyme intervenant dans la désamination des substances sympathomimétiques aminées.

1. Expériences avec le d-catéchol, inhibiteur de l'O-méthyl-transférase.

Les médiateurs dérivés du pyrocatechol sont métabolisés au moins en partie par une réaction d'O-méthylation (AXELROD, 1959). Certains di-phénols se montrent capables en inhibant l'O-méthyltransférase, enzyme catalysant cette réaction, d'exalter et de prolonger les effets de l'adrénaline. Le d-catéchol (3, 5, 7, 3', 4' - penta-hydroxy-phényl-benzo γ pyrane).



a été utilisé avec succès dans ces conditions bien avant la mise en évidence de l'enzyme (LAVOLLAY et PARROT, 1941).

a) Recherche des-doses potentialisatrices de l'action de l'adrénaline.

Nous avons tout d'abord cherché les doses du d-catéchol susceptibles d'exalter les effets de l'adrénaline.

Méthode.

Le d-catéchol est ajouté au bain et laissé en contact 15 secondes avec l'aorte isolée de Rat. On ajoute ensuite sans lavage une solution d'adrénaline (10^{-9} à 10^{-8}) selon la sensibilité de la préparation, laquelle est maintenue en contact avec l'organe pendant 2 minutes. On change le liquide du bain et on laisse l'organe au repos jusqu'à ce que le tonus soit revenu à son niveau de base.

La contraction produite est comparée à celle préalablement donnée par l'adrénaline à la même concentration.

Résultats.

Le d-catéchol seul ne provoque pas de contraction de l'aorte isolée, mais à la concentration de 10^{-5} à 10^{-4} , il donne un effet synergique à l'égard de l'adrénaline.

b) Influence du d-catéchol sur la concentration d'adrénaline développant le phénomène de tachyphylaxie à l'éphédrine.

Méthode.

Nous avons expérimenté en procédant à des additions alternées suivant la technique décrite plus haut. Mais au lieu d'utiliser les deux substances en réalisant un rapport $\frac{[E]}{[Ad]}$ égal à 10^3 pour

lequel la tachyphylaxie se produit assez rapidement, nous avons utilisé intentionnellement des rapports plus grands (c'est-à-dire des concentrations d'adrénaline plus faibles par rapport à la même concentration d'éphédrine qui ne permettent pas d'observer la tachyphylaxie. Avec les doses faibles d'adrénaline, nous ajoutons au préalable des doses de d-catéchol susceptibles de potentialiser l'effet de l'adrénaline comme nous venons de le mentionner.

Résultats.

Nous avons utilisé trois rapports $\frac{[E]}{[Ad]}$ respectivement égaux à 10^4 , 5×10^4 et 10^5 et avec une même concentration de d-catéchol $1,5 \times 10^{-5}$. Cette substance potentialise nettement l'action de l'adré-

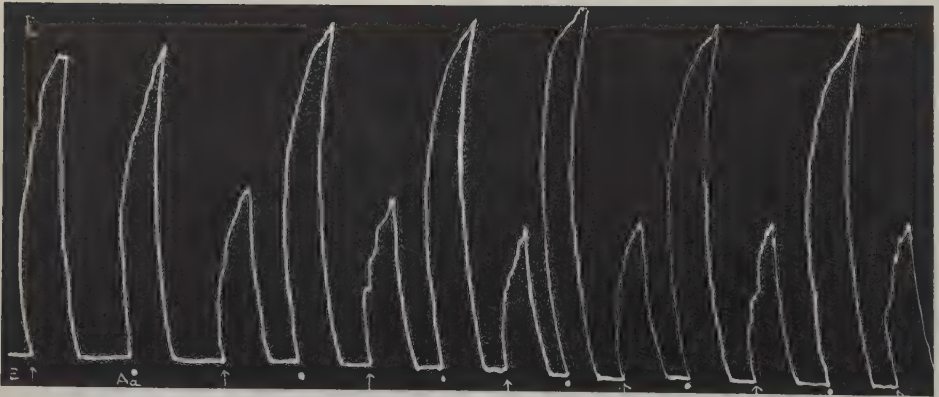
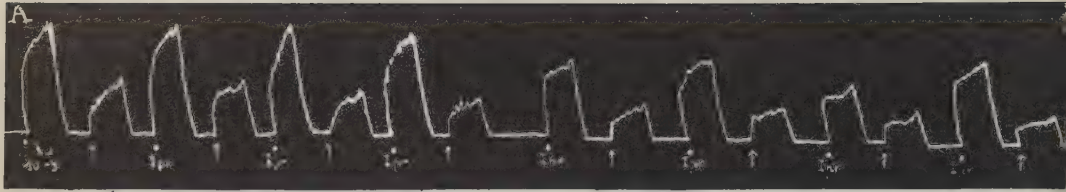


Fig. 22 - Etude de l'influence favorisante éventuelle d'un inhibiteur de la M. A. O., l'iproniazide sur l'apparition de la tachyphylaxie à l'éphédrine.

L'adrénaline (10^{-9}) a été ajoutée de façon alternée au cours des affusions répétées d'éphédrine (5×10^{-5}). Le rapport $\frac{[E]}{[A]} = 5 \times 10^4$ a été choisi de telle sorte qu'il n'y ait pas de tachyphylaxie en l'absence d'iproniazide.

A - L'iproniazide (10^{-4}) est ajouté dans le bain.

B - L'iproniazide a été injecté au rat (100 mg/kg) 1 heure avant le sacrifice.

Dans les deux cas, la tachyphylaxie n'apparaît pas : le blocage de la M. A. O. n'a pas d'influence favorisante sur le déclenchement du phénomène.

naline - jusqu'à 175 p. 100 de l'action initiale. Mais parfois aux dernières additions de l'adrénaline en présence de d-catéchol, les réponses contracturantes fournies par cette substance diminuent progressivement bien qu'elles restent encore plus grandes que celle donnée par l'adrénaline seule au début de l'expérience. Si à ce moment, on ajoute de l'adrénaline seule (sans addition préalable de d-catéchol), on obtient de nouveau une contraction d'amplitude égale à celle qui avait été obtenue avec administration préalable de d-catéchol au début de l'expérimentation. Ainsi, même avec des lavages intercalaires, persiste l'action potentialisatrice de d-catéchol à l'égard de l'adrénaline.

L'action de l'éphédrine en administrations répétées et en alternance avec des doses d'adrénaline faibles mais renforcées par du d-catéchol, se développe comme dans les conditions normales de notre technique habituelle (Fig. 21).

Discussion.

D'après ces résultats, nous pouvons conclure que, malgré l'exaltation de l'effet de l'adrénaline, il n'y a pas d'accélération du phénomène de tachyphylaxie à l'éphédrine.

On peut expliquer ces faits en remarquant que le d-catéchol exalte non seulement l'action de l'adrénaline mais également celle de l'éphédrine car cette dernière agit en partie par l'intermédiaire de l'adrénaline qu'elle libère à partir des lieux d'accumulation tissulaires.

La tachyphylaxie à l'éphédrine au niveau de l'aorte isolée dépend du rapport des concentrations de l'éphédrine et du médiateur sympathique. Le d-catéchol, en augmentant les intensités d'action de ces deux substances sympathiques directe et indirecte, ne facilite donc pas le phénomène de tachyphylaxie.

2. Expériences avec l'iproniazide, inhibiteur de la monoaminoxydase (M. A. O.)

Il est bien connu qu'une des voies du métabolisme de l'adrénaline est la destruction de celle-ci par la M. A. O. Les inhibiteurs de cet enzyme interviennent dans le métabolisme des pyrocatecholamines et augmentent la concentration de celles-ci dans les tissus.

Les expériences de ZELLER et coll. (1952) et de GRIESEMER et coll. (1953) ont démontré que l'iproniazide, 1-isonicotinoyl-2-isopropylhydrazine,

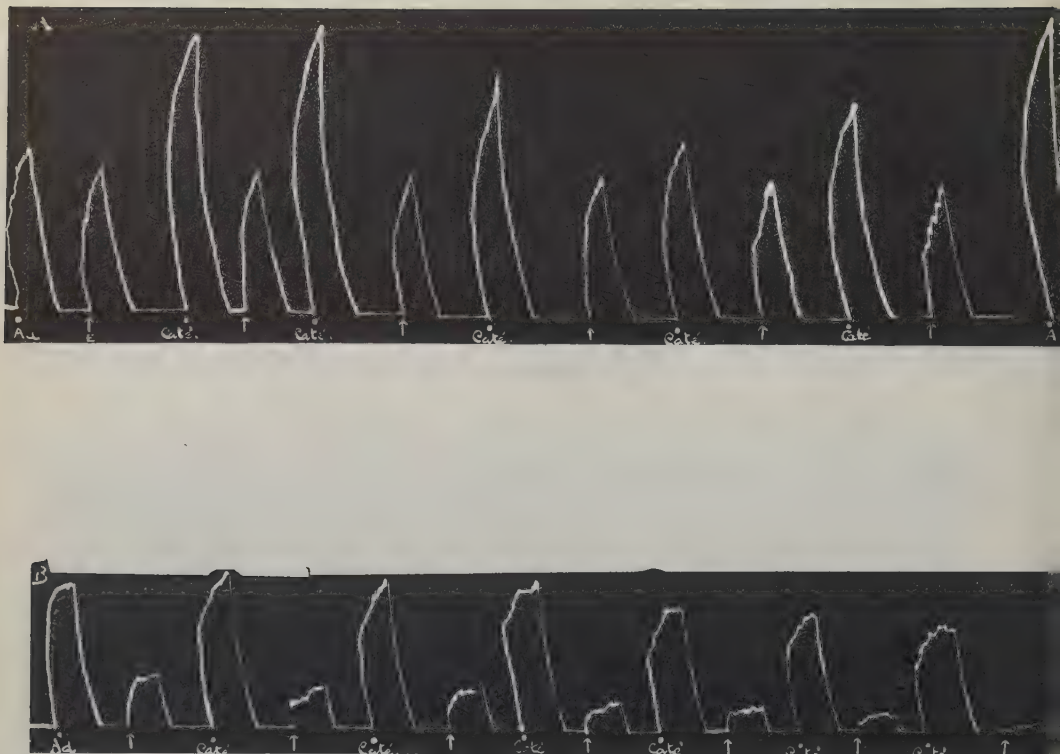
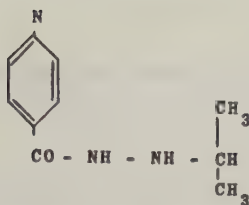


Fig. 21 - Etude de l'influence d'un inhibiteur de la C. O. M. T. (le d-catéchol à $1,5 \times 10^5$) sur le décours tachyphylactique de l'amplitude de la contraction par l'éphédrine lors d'affusions alternées d'adrénaline :

A - Pour un rapport $\frac{[E]}{[Ad]} = 5 \times 10^4$, on n'observe pas de tachyphylaxie, tout comme en l'absence de d-catéchol.

B - Pour un rapport $\frac{[E]}{[Ad]} = 10^4$, on observe la tachyphylaxie comme à l'accoutumée.

Le d-catéchol ne montre aucun effet de facilitation du déclenchement de la tachyphylaxie par les affusions alternées d'adrénaline.



est un des plus puissants inhibiteurs connus de la M. A. O.

Deux genres d'expériences peuvent être réalisés avec l'iproniazide :

- . par action directe sur la préparation de muscle lisse vasculaire ;
- . par injection à l'animal avant l'expérimentation.

a) Par action directe sur la préparation d'aorte isolée de Rat.

Méthode

Nous avons procédé suivant le même mode opératoire que dans le cas du d-catéchol. Nous avons également employé des rapports de concentrations plus grands (de 5×10^4 à 5×10^5) que le rapport optimal (10^3) pour mieux mettre en évidence une éventuelle facilitation de la tachyphylaxie qui normalement n'apparaît pas à ces rapports de concentration dans les conditions habituelles de nos expériences.

Ainsi, au cours des administrations répétées d'éphédrine (5×10^{-5}), nous avons introduit consécutivement de l'adrénaline (10^{-10} ou 10^{-9}) et de l'iproniazide (10^{-5} à 10^{-4}) (Ces doses ont été employées par FURCHGOTT, 1955 pour l'aorte isolée de Lapin) et comme d'habitude, d'une manière alternée avec l'addition réitérée d'éphédrine.

Résultats.

Nous avons remarqué que l'iproniazide à 10^{-4} inhibe progressivement l'action de l'adrénaline au cours des administrations.

Nous n'avons pas observé une influence nette sur la tachyphylaxie à l'éphédrine. (Fig. 22_A).

b) Par injection à l'animal avant l'expérience.

Comme il est admis actuellement que l'iproniazide n'agit que très lentement, il est préférable d'utiliser la deuxième technique : injection du produit à l'animal vivant.

Méthode.

Les Rats de 400 g au moins sont traités par l'iproniazide à la dose de 100 mg/Kg par voie intrapéritonéale 1 heure avant l'expérience.

Résultats.

En utilisant le rapport des concentrations $\frac{[E]}{[Ad]} = 5 \times 10^4$, rapport pour lequel nous n'avons pas observé en général de diminution d'action de l'éphédrine au cours de l'administration répétée, nous avons constaté que,

- . les contractions fournies par l'éphédrine et l'adrénaline sont fortement augmentées en amplitude avec les segments d'artère prélevés chez des animaux traités par l'iproniazide ;

- . l'amplitude des contractions données par l'adrénaline se maintient stable au cours de l'expérimentation ;

- . l'amplitude des contractions produites par l'éphédrine est diminuée d'environ 30 p. 100 à la deuxième dose puis reste constante (Fig. 22B). Il n'y a donc pas apparition de tachyphylaxie.

En utilisant le rapport $\frac{[E]}{[Ad]} = 10^3$, rapport auquel on note d'une manière générale une disparition d'action de l'éphédrine à la septième addition, nous avons remarqué que la diminution des réponses contracturantes à l'éphédrine se fait progressivement comme dans le cas où l'animal n'est pas traité au préalable par l'iproniazide. Il y a donc tachyphylaxie comme en l'absence d'iproniazide.

D'une façon générale, le traitement de l'animal par l'iproniazide n'a aucune influence sur l'apparition et le décours de la tachyphylaxie.

Discussion.

L'iproniazide, inhibiteur de la M. A. O., empêche la destruction de l'adrénaline endogène et exogène, c'est pourquoi on constate en même temps :

- . une potentialisation de l'action de l'éphédrine sur l'aorte qui est due à l'augmentation de la teneur en pyrocatecholamines dans les lieux de réserves tissulaires ;
- . une potentialisation de l'action de l'adrénaline sur ce segment d'artère qui est due à la plus grande stabilité de la substance médiatrice sur le lieu d'action.

On peut expliquer que la tachyphylaxie à l'éphédrine n'a pas été accélérée malgré l'augmentation de la concentration du médiateur sympathique par la même hypothèse que nous venons d'évoquer à propos du d-catéchol, à savoir que l'iproniazide agissant comme inhibiteur de la M. A. O. augmente à la fois les concentrations de l'adrénaline exogène et endogène. Or, c'est cette dernière qui semble conditionner l'intensité d'action de l'éphédrine et, comme les activités de l'éphédrine et de l'adrénaline sont également accrues, il apparaît raisonnable d'admettre que le rapport de ces activités ne sera pas sensiblement perturbé. Aussi, n'est-il pas pour nous étonner que la production du phénomène de tachyphylaxie à l'éphédrine n'ait pu être favorisée dans les conditions des expériences que nous venons de décrire.

ooo

F - ETUDE DE LA SPECIFICITE DE L'ACTION CONTRACTURANTE DE L'ADRENALINE DANS LA TACHYPHYLAXIE A L'EPHEDRINE

Nous avons vu le développement de la tachyphylaxie à l'éphédrine ne se fait qu'en présence d'adrénaline (ou de noradrénaline) introduite d'une manière alternée.

La question qui s'impose concerne la spécificité de l'action contracturante de l'adrénaline ; autrement dit, on peut se demander si l'adrénaline agit comme telle ou comme un simple agent contracturant. Dans cette dernière hypothèse, la tachyphylaxie à l'éphédrine pourrait se produire par l'alternance de l'affusion de cet alcaloïde et d'une substance contracturante dont la nature n'interviendrait pas.

Nous avons donc cherché à utiliser une substance capable de contracter nettement et réversiblement la préparation et de nature chimique aussi éloignée que possible de l'adrénaline. Notre choix s'est porté sur la vasopressine.

Méthode.

D'après les résultats expérimentaux ci-dessus, on sait que l'adrénaline ne peut induire la tachyphylaxie à l'éphédrine qu'à des doses relativement élevées donnant une contraction presque maximale.

Nous avons tout d'abord cherché à obtenir des contractions d'amplitude progressive avec des doses croissantes de vasopressine. La contraction maximale est obtenue avec la vasopressine à la dose de 0,1 unité (voir notre ci-dessous). Au-delà de cette dose, l'aorte isolée réagit à cet agent contracturant d'une façon de plus en plus faible. Même avec la dose optimale, la vasopressine ne donne qu'une contraction d'amplitude égale à la moitié environ de la contraction maximale donnée par l'adrénaline.

Nous avons donc choisi cette dose de 0,1 unité pour remplacer l'adrénaline dans nos expériences, c'est-à-dire que nous l'avons administrée d'une manière alternée lors de l'affusion répétée d'éphédrine. De plus, nous avons laissé la vasopressine en contact avec l'aorte pendant 3 minutes pour obtenir le maximum d'amplitude de contraction (2 minutes dans le cas de l'adrénaline).

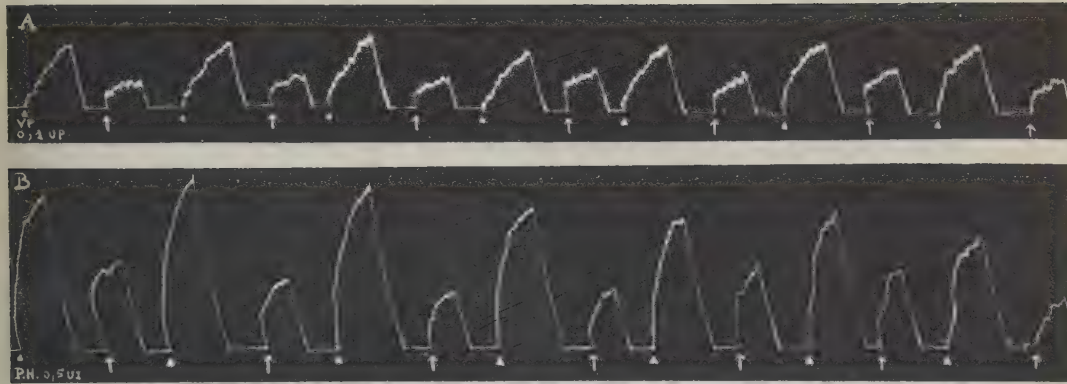


Fig. 23 - Essais d'obtention de la tachyphylaxie à l'éphédrine par affusions alternées avec des substances contracturantes polypeptidiques.

A - Vasopressine (0,1 U. P.)
B - Post-hypophyse (0,5 U. P.)

Dans les conditions expérimentales réalisées, la tachyphylaxie n'a pu être obtenue.

Résultats.

Nous avons constaté que l'action de l'éphédrine reste constante ou même s'accroît légèrement lors des affusions alternées avec la vasopressine (0,1 VP) Fig. 23_A.

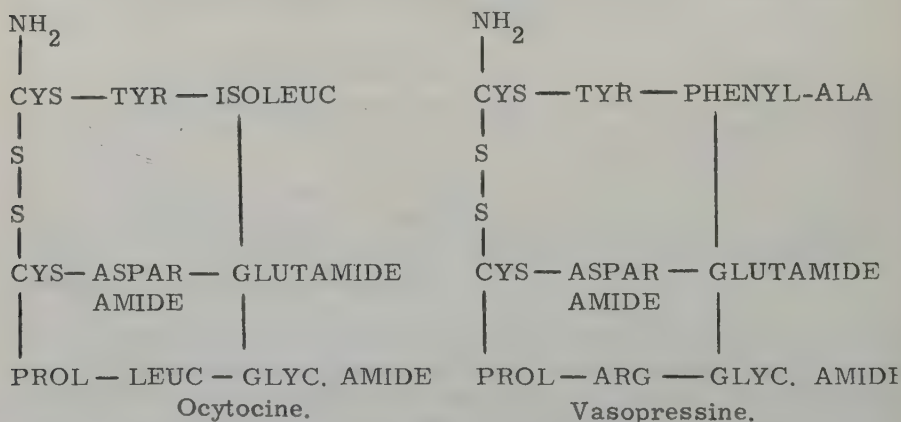
Nous avons essayé également de remplacer l'adrénaline par la post-hypophyse à la dose de 0,5 UI. Nous avons obtenu des résultats semblables à ceux donnés par la vasopressine c'est-à-dire que l'action de l'éphédrine se maintient constante au cours des affusions répétées en présence de l'extrait pituitaire (Fig. 23_B).

Nous avons cependant remarqué qu'il y a une diminution d'amplitude des contractions données par la post-hypophyse au cours des affusions alternées successivement entre les doses d'éphédrine, tandis que la vasopressine fournit des contractions d'amplitude assez constante avec l'aorte de Rat.

Conclusions.

Ainsi, ces faits expérimentaux nous amènent à la conclusion que ce n'est pas l'effet contracturant de l'adrénaline qui conditionne l'apparition de la tachyphylaxie à l'éphédrine sur l'aorte isolée de Rat.

Note. - La vasopressine est un octapeptide de constitution très voisine du principe ocytocique, l'ocytocine. La seule différence entre ces deux hormones porte sur deux acides parmi les huit, la phénylalanine et l'arginine se trouvant dans la vasopressine, l'isoleucine et la leucine dans l'ocytocine (du Vigneaud et coll, 1953)



Nous avons employé la "Pitressin" (PARKE, DAVIS & Cie titrée en "unités pressives".

DISCUSSION

L'ensemble des résultats exposés dans le Chapitre VI laisse présager la grande difficulté d'interpréter les phénomènes de tachyphylaxie obtenus par l'hypothèse qui a été utilisée par VALETTE et MASSE dans le cas de l'utérus. En effet, les conditions d'obtention de la tachyphylaxie sont tout à fait différentes. Ceci nous amène à penser que la tachyphylaxie ne peut dans tous les cas d'expliquer de façon univoque.

- Hypothèse selon la théorie déplétive.

Pour formuler une hypothèse valable s'appuyant sur cette théorie, il faut supposer que l'adrénaline est capable d'aider l'éphédrine à provoquer la déplétion progressive en pyrocatecholamines d'où résulte la tachyphylaxie. Certains tracés que nous avons obtenus peuvent être interprétés dans ce sens. En effet (Fig. 18A), la première affusion d'éphédrine provoque généralement une contraction d'amplitude plus faible que celles qui la suivent immédiatement. Il n'est pas strictement déraisonnable de supposer que l'adrénaline pourrait augmenter la perméabilité cellulaire non seulement aux ions, comme il est classique de l'admettre lorsqu'elle se montre contracturante, mais aussi aux réserves de pyrocatecholamines elles-mêmes. Bien entendu, il faudrait également postuler une certaine persistance de cet effet après et pendant le lavage puisqu'avant le lavage la teneur du bain en adrénaline pourrait s'opposer à la diffusion passive. Notons toutefois que ceci semble en contradiction avec les systèmes de "pompage" décrits par BRODIE et BEAVEN (1963).

- Hypothèse selon la théorie fixatrice.

Si l'on veut s'appuyer sur une telle théorie, il faut admettre implicitement que l'éphédrine reste fixée sur les structures réceptrices, même après la cessation de tout effet visible. Plus précisément, sur notre préparation aortique, la relaxation résulterait d'une "déconnexion" entre les récepteurs et la commande de la contractilité.

Ceci est conforme à la théorie de WINDER et coll. (1948) qui émettent l'hypothèse (difficilement soutenable dans notre cas) que ce sont des facteurs compensateurs d'autorégulation et d'origine surtout nerveuse qui provoquent la "remise au zéro" de la préparation. La diminution de l'amplitude des réponses contractiles à mesure que les affusions sont répétées, résulterait ainsi de la difficulté de plus en plus grande pour la drogue de se fixer sur des récepteurs de moins en moins "réceptifs". En effet, il faut faire l'hypothèse complémentaire d'une répartition gaussienne de la "réceptivité" des récepteurs, qui amènerait la saturation en premier lieu de ceux chez lesquels cette qualité est plus marquée. Les auteurs ont pu ainsi expliquer la tachyphylaxie à l'éphédrine seule, mais à la condition de ne pas tenir compte des phénomènes de récupération qui conduisent à la libération des récepteurs par élimination de la drogue.

Dans la pratique, certains types de préparation peuvent ne pas manifester de tachyphylaxie par suite d'une grande activité des mécanismes d'élimination de la drogue en cause. Ce serait le cas en particulier de notre préparation aortique vis-à-vis de l'éphédrine. Dès lors, on peut supposer que l'adrénaline aiderait à se rapprocher du cas théorique de WINDER et coll. dans la mesure où elle pourrait interférer avec des phénomènes de récupération (vraisemblablement enzymatiques) qui conduisent habituellement à libérer précocément les récepteurs des molécules d'éphédrine qui y sont fixées.

Les résultats exposés au Chapitre VI semblent montrer que l'adrénaline et l'éphédrine peuvent agir dans certains cas sur les mêmes récepteurs puisqu'on peut mettre en évidence des phénomènes de compétition. Peut-être n'est-il pas interdit de penser que par analogie la compétition peut s'étendre aux systèmes capables de libérer les récepteurs.

Quoiqu'il en soit, l'impossibilité de remplacer l'action altérée de l'adrénaline par celle d'un autre contracturant permet de conclure que, dans son action favorisante de la tachyphylaxie à l'éphédrine, l'adrénaline agit avec une certaine spécificité. Comme la noradrénaline apparaît, toutes choses égales, moins active, il est tentant d'attribuer un rôle au groupe méthyle fixé à l'azote que l'on retrouve précisément dans la molécule d'éphédrine.

Remarquons à l'appui de cette hypothèse que la noradrénaline est plus efficace que l'adrénaline pour promouvoir la tachyphylaxie à l'action de la tyramine, tandis que c'est l'adrénaline qui provoque le plus facilement la tachyphylaxie à l'éphédrine. Or, la noradrénaline et la tyramine possèdent un azote aminé primaire tandis que l'adrénaline comme l'éphédrine est une amine secondaire par suite de la substitution méthylée sur l'azote.

En conclusion, l'ensemble de nos expériences ne nous permet pas de rattacher les phénomènes tachyphylactiques observés sur l'aorte isolée à une des deux grandes théories générales actuellement admises pour expliquer la tachyphylaxie. En effet, la nécessité, dans le cas d'espèce, de l'action conjointe de l'adrénaline ne nous permet pas d'invoquer la théorie de la déplétion progressive appliquée avec beaucoup de succès à d'autres organes comme l'utérus, le coeur, le canal déférent, etc... Cependant, l'application de la théorie de la fixation progressive sur des récepteurs rencontre elle aussi quelques difficultés pour expliquer la nécessités de l'action conjointe de l'adrénaline.

L'hypothèse que nous formulons consiste à admettre que l'adrénaline agit de façon compétitive au niveau des systèmes enzymatiques susceptibles d'intervenir pour "vider" les récepteurs où se fixe l'éphédrine. La durée de fixation de cette substance serait ainsi accrue, ce qui rendrait visible l'action tachyphylactique normalement inapparente par suite de la trop grande vitesse de libération des récepteurs.

CONCLUSIONS

- 1 - Nous avons mis au point une méthode de mesure des effets vasomoteurs sur l'aorte isolée de Rat qui s'est montrée plus sensible que les méthodes préexistantes sur l'aorte isolée. Cette méthode est utilisable en particulier pour le dosage de faibles concentrations d'adrénaline (10^{-10} à 10^{-6}).
- 2 - Nous montrons que la tachyphylaxie à l'éphédrine ne peut être obtenue sur l'aorte isolée de Rat par affusions répétées de cette seule amine dans des conditions analogues à celles où l'on peut l'observer sur la tension artérielle ou sur l'utérus.

Il ne s'agit pas d'une différence tenant à l'espèce animale puisque l'action tachyphylactique de l'éphédrine a pu être mise en évidence par nous-même sur la tension artérielle de Rat.

- 3 - La tachyphylaxie peut être obtenue en faisant agir l'éphédrine sur l'aorte isolée de Rat de façon conjointe à l'adrénaline. Comme cette dernière substance contracte aussi la préparation, nous avons mis au point un protocole d'affusions alternées permettant la mise en évidence du phénomène.
- 4 - L'étude des concentrations relatives optimales de l'éphédrine et de l'adrénaline montre que la tachyphylaxie à l'éphédrine est observée aux mieux pour un rapport de concentration

$$\frac{[E]}{[Ad]} = 10^3$$

- 5 - L'éphédrine peut être remplacée par la tyramine et l'adrénaline par la noradrénaline. L'adrénaline agit plus efficacement que la noradrénaline pour provoquer la tachyphylaxie à l'éphédrine, tandis que la noradrénaline se montre plus active vis-à-vis de la tyramine. Le rôle de la substitution alkylée à l'azote a été envisagé.

- 6 - Cependant, l'action conjointe simultanée de l'éphédrine et de l'adrénaline permet de mettre en évidence des effets compétitifs qui donnent à penser que ces deux amines agissent au moins en partie sur des récepteurs communs.

- 7 - L'action préalable d'inhibiteurs du catabolisme de l'adrénaline (Iproniazide et d-catéchol) n'accélère pas le décours de la tachyphylaxie, ce qui est contraire à l'hypothèse de la persistance de la fixation de l'adrénaline sur les récepteurs après lavage.

- 8 - L'adrénaline, lorsqu'elle fait apparaître la tachyphylaxie à l'éphédrine par affusion alternée avec celle-ci, n'agit pas comme un contracturant non spécifique puisque la vasopressine, en alternance avec l'éphédrine, ne provoque pas la tachyphylaxie à cette dernière.

ooo0ooo

BIBLIOGRAPHIE

- ARIËNS E. J. (1954). -
Affinity and Intrinsic Activity in the Theory of
Competitive Inhibition.
Arch. Int. Pharmacodyn. , 99, 32-49.
- ARMSTRONG M. D. , Mc MILLAN A. and SHAW K. N. F. (1957). -
3-Methoxy-4-hydroxymandelic acid, a Urinary
Metabolite of Norepinephrine.
Biochim. biophys. Acta, 25, 422-423.
- AXELROD J. (1953). -
Studies on Sympathomimetic Amines.
I - Biotransformation and physiological disposition of
l-ephedrine and l-norephedrine.
J. Pharmacol. , 109, 62-73.
- AXELROD J. (1954). -
Studies on Sympathomimetic Amines.
II - Biotransformation and physiological disposition of
d-amphetamine, d-p-hydroxyamphetamine and d-metham
phetamine.
J. Pharmacol. , 110, 315-326.
- AXELROD J. (1955). -
Enzymatic demethylation of ephedrine.
J. Pharmacol. , 114, 430-438.
- AXELROD J. (1959). -
The metabolism of catecholamines in vivo and in vitro.
Pharmacol. Rev. 11, 402-408.
- AXELROD J. (1959).
Metabolism of Epinephrine and other Sympathomimetic
Amines.
Physiol. Rev. 39, 751-776.

- AXELROD J., GORDON E., HERTING G., KOPIN I. J. and POTTER L. T. (1962). -
On the mechanism of tachyphylaxis to tyramine in the isolated rat heart.
Brit. J. Pharmacol., 19, 56-63.
- AXELROD J., INSCOE J. K., SENOH S. & WITKOP B. (1958)
O-Methylation, the principal pathway for metabolism of epinephrine and norepinephrine in the rat.
Biochem., biophys. Acta, 27, 210-211.
- BARGER G. and DALE H. H. (1910-1911). -
Chemical Structure and Sympathomimetic Action of Amines
J. Physiol. (London) 41, 19-59.
- BEVAN J. A. (1960). -
The Use of the rabbit aorta strip in the analysis of the mode action of l-epinephrine on vascular smooth muscle, J. Pharmacol., 129, 417-427.
- BEYER (K. H.) and SKINNER (J. T.) (1940). -
Detoxication and excretion of β -phenyl-isopropylamine (Benzedrine).
J. Pharmacol., 68, 419-432.
- BINET L. et BURSTEIN M. (1948). -
Expériences sur la patte perfusée.
Bull. Acad. Med., 132, 154-159.
- BLASCHKO H., HAGEN P. and WELCH A. D. (1955). -
Observations on the intracellular granules of the adrenal medulla.
J. Physiol., 129, 27-49.
- BLASCHKO H., RICHTER D. and SCHLOSSMANN H. J. (1937). -
The Inactivation of adrenaline.
J. Physiol., 90, 1-17.
- BORN G. V. R. & BULBRING E. (1956) -
The movement of potassium between smooth muscle and the surrounding fluid.
J. Physiol., 131, 690-703.
- BRODIE B. & BEAVEN M. A. (1963). -
Neurochemical transducer systems.
Med. exp., 8, 320-351.

- BROWN G. L. (1960). -
Release of Sympathetic transmitter by nerve stimulation.
In *Adrenergic mechanisms*
(A Ciba Found. Symposium) p. 116-124 Churchill,
London.
- BROWN G. L., DAVIES B. N. & FERRY C. B. (1961).
The effect of neuronal rest on the output of sympathetic
transmitter from the spleen.
J. Physiol. (London), 159, 365-380.
- BÜLBRING E, BURNSTOCK G. & HOLMAN M. E. (1958)
Excitation and conduction in the smooth muscle of the
isolated taenia coli of the guinea-pig.
J. Physiol. (London), 142, 420-437.
- BÜLBRING E. & BURNSTOCK G. (1960)
Membrane potential changes associated with tachyphy-
laxis and potentiation of the response to stimulating
drugs in smooth muscle.
Brit. J. Pharmacol., 15, 611-624.
- BURACK E., WEINER N. & HAGEN P. (1960). -
Effect of reserpine on adrenal catecholamine and
adenine nucleotides.
Fed. Proc., 19, 151.
- BURN J. H. & RAND M. J. (1958)
The action of sympathomimetic amines in animals
treated with reserpine.
J. Physiol., 144, 314-336.
- CALLINGHAM B. A. & MANN M. (1958)
Replacement of Adrenaline and Noradrenaline in the
innervated and denervated adrenal Gland of the Rat
following depletion with Reserpine.
Nature, 182, 1020-1021.
- CALLINGHAM B. A. & MANN M. (1961)
Replacement of Adrenaline and Noradrenaline in the
adrenal Gland of the Rat following Depletion and Rede-
pletion with Reserpine.
Nature, 190, 1201.
- CHAMPY C. & GLEY E. (1911)
Sur la toxicité des extraits de corps jaune. Immunisa-
tion rapide consécutive à l'injection de petites doses de
ces extraits (tachyphylaxie).
C. R. Soc. Biol., 71, 159-162.

- CHEN K. K. (1926). -
The effect of repeated administration of ephedrine,
J. Pharmacol., 27, 77-86.
- CHEN K. K. (1928)a. -
Variations in blood pressure on repeated administration of l- and dl-Ephedrine.
J. Pharmacol., 33, 219-235.
- CHEN K. K. (1928)b. -
A comparative study of synthetic and natural ephedrine.
J. Pharmacol., 33, 237-257.
- CHEN K. K. & MEEK W. I. (1926). -
Further studies on the effect of ephedrine on the circulation.
J. Pharmacol., 28, 31-57.
- CHEN K. K. & MEEK W. J. (1926). -
A comparative study of ephedrine, tyramine and epinephrine with special reference to the circulation.
J. Pharmacol. 28, 59-76.
- CHEN K. K. & SCHMIDT C. F. (1925). -
The action of ephedrine, the active principle of the Chinese drug ma huang.
J. Pharmacol., 24, 339-357.
- CHEVILLARD L. (1963)
Contribution à l'étude du phénomène de tachyphylaxie.
Thérapie, 18, 720-743.
- CLARK A. J. (1927). -
Reaction between acetylcholine and muscle cells.
J. Physiol., 64, 123-143.
- CLARK A. J. (1937). -
General Pharmacology. In : Heffter's Handbuch der Experimentellen Pharmakologie, Vol. 4 suppl., 1-223 (p. 23), Springer Berlin.
- CLARK W. G., KOTICHAS F. J., SCHOTT H. F., MASVOKA D. T. & DRELL W. (1961)
Effect of electrical stimulation on the neural synthesis of noradrenaline from l-Tyrosine- C^{14} .
The Pharmacologist, 1961, 3, 79.

- CLOETA M. & WASER E. (1913). -
Über die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung
beim alizyklischen Tetrahydro- β -Naphthylamin und seinen
Derivaten.
Arch. exp. Path. Pharmacol., 73, 398-435.
- COW D. (1911). -
Some reactions of surviving Arteries.
J. Physiol., (London), 42, 125-143.
- COWAN F. F., CANNON C., KOPPANYI T. & MAENGWYN-
DAVIES G. D. (1961)
Reversal of phenyl alkylamine tachyphylaxis by norepi-
nephrine.
Science, 134, 1069-1070.
- COWAN F. F., KOPPANYI T. & MAENGWYN-DAVIES G. E. (1961). -
Tachyphylaxis of Sympathomimetic Amines.
Fed. Proc., 20, 317.
- COWAN F. F., KOPPANYI T., & MAENGWYN-DAVIES G. D.
Tachyphylaxis III : Ephedrine.
J. Pharm. Sci., U. S. A., 52, 878-883.
- CRISMON J. M. & TAINTER M. L. (1938). -
Action of sympathomimetic amines on the heart -
lung preparation.
J. Pharmacol., 64, 190-208.
- CROXATTO R. & HUIDOBRO F. (1956). -
Fundamental basis of the specificity of pressor and
depressor amines in their vascular effects.
V - Theoretical fundamentals ; drug receptor linkage.
Arch. Int. Pharmacodyn., 106, 207-243.
- CURTIS F. R. (1929). -
The action of some tertiary amines related to ephedrine.
J. Pharmacol., 35, 321, 332.
- CURTIS F. R. (1929). -
The sympathomimetic action of ephedrine.
J. Pharmacol., 35, 333-341.
- DAIGNEAULT E. A. (1963). -
A study of Tachyphylaxis in perfused vascular tissue
to sympathomimetic amines.
Arch. Int. Pharmacodyn., 141, 100-110.

- DAY M. D. et RAND M. J. (1963). -
Tachyphylaxis to some sympathomimetic amines in
relation to monoamine-oxydase.
Brit. J. Pharmacol. , 21, 84-96.
- EICHLER O. (1937).
Zur Pharmakologie des Veritols (H 75) und zuseiner
Einordnung in die Reihe der bekannten Adrenalinkörper.
Arch. Exper. Path. Pharmac. , 187, 429-443.
- EULER (Von) U. S. (1946). -
The Presence of a Substance with Sympathin E
Properties in Spleen Extracts.
Acta physiol. scand. , 12, 168-186.
- EULER (von) U. S. (1946). -
The Presence of a sympathomimetic substance in
extracts of mammalian heart.
J. Physiol. (London), 105, 38-44.
- EULER (von) U. S. (1946). -
A substance with Sympathin E. properties in spleen
extract.
Nature, 157, 369.
- EULER (von) U. S. (1948). -
Identification of the sympathomimetic ergone in
adrenergic nerves of cattle (Sympathin N) with
l-noradrénaline.
Acta Physiol. scand. , 16, 63-74.
- EULER (von) U. S. (1949). -
The Distribution of Sympathin N and Sympathin A
in Spleen and Splenic Nerves of Cattle.
Acta Physiol. scand. , 19, 207-214.
- EULER (von) U. S. (1956). -
Release from Adrenergic Nerves.
In "Noradrenaline",
Thomas Ed. , Springfield, (III), U. S. A. , 248-258.
- EULER (von) U. S. (1958). -
The presence of the adrenergic neurotransmitter
in intraaxonal structures.
Acta Physiol. Scand. , 43, 155-166.
- EULER (von) U. S. (1960). -
In : "Adrenergic mechanisms"
(A Ciba Foundation Symposium), Churchill,
London, p. 493.

- EULER (von) U. S. & ASTRÖM A. (1948). -
Liberation of histamine and sympathin by stimulation
of isolated splenic nerves from cattle.
Acta Physiol. Scand., 16, 97-104.
- EULER (von) U. S. & LISHAJKO F. (1960). -
Release of noradrenaline from adrenergic transmitter
granules by tyramine.
Experientia (Basel), 16, 376-377.
- EULER (von) U. S. & SCHMITERLÖW C. G. (1947). -
Sympathomimetic Activity in Extracts of Normal
Human and Bovine Blood.
Acta Physiol. scand., 13, 1-8.
- EWINS A. J. & LAIDLAW P. P. (1910). -
Fate of p-hydroxyphenylethylamine in the Organism.
J. Physiol. London, 41, 78-87.
- FURCHGOTT R. F. (1955). -
The pharmacology of vascular smooth muscle.
Pharmacol. Rev., 7, 183-265.
- FURCHGOTT R. F. (1960). -
In "Adrenergic mechanisms"
(A Ciba Foundation Symposium),
Churchill, London, p. 498.
- FURCHGOTT R. F. & BHADRAKOM S. (1953). -
Reactions of strips of rabbit aorta to epinephrine iso-
propyl arterenol, sodium nitrite and other drugs.
J. Pharmacol. 108, 129-143.
- FURCHGOTT R. F., WEINSTEIN P., HUEBL H., BOZORGMEHRI P.
& MENGENDIEK R. (1955). -
Effect of inhibition of monoamine oxidase on response
of rabbit aortic strips to sympathomimetic amines.
Fed. Proc., 14, 141-150.
- GADDUM J. H. (1954). -
In : "Ciba Foundation symposium on hypertension"
Boston : Little -
(d'après AXELROD, *Physiol. Rev.* 1959, 39,
751-776).
- GADDUM J. H. & KWIATKOWSKI H. (1938).
The action of Ephedrine.
J. Physiol. (London), 94, 87-100.

- GOODALL (Mc C.) & KIRSHNER N. (1957). -
Biosynthesis of adrenaline and noradrenaline by
sympathetic nerves and ganglia.
Fed. Proc. , 16, 49.
- GOODALL Mc C. & KIRSHNER N. (1957). -
Biosynthesis of adrenaline and noradrenaline
in vitro.
J. Biol. Chem. , 226, 213-221.
- GRIESEMER E. C. , BARSKY J. , DRAGSTEDT C. A. , WELLS J. A.
et ZELLER E. A. (1953). -
Potentiating effect of iproniazid on the pharmacological
action of sympathomimetic amines.
Proc. Soc. Exp. Biol , N. Y. , 84, 699-701.
- GUGGENHEIM H. & LÖFFLER W. (1915). -
Das Schicksal proteinogener Amine in Tierkörper.
Biochem. Ztschr. , 72, 325-350.
- GYÖRGY L. & DODA M. (1960). -
Adrenaline Tachyphylaxis after dibenamine.
Arch. Int. pharmacodyn. , 124, 66-75.
- HAGEN P. & BARNETT R. J. (1960). -
The storage of amines in the Chromaffin cell.
In : Adrenergic mechanisms (A Ciba Foundation
Symposium),
Churchill, London, p. 83-99.
- HANNA C. (1960)a. -
Tachyphylaxis. IV. Some cardiovascular action for
hydroxy-amphetamine at related compounds.
Arch. Int. Pharmacodyn. , 128, 469-480.
- HANNA C. (1960)b. -
Tachyphylaxis . V. Actions of optical isomers of sym-
pathomimetics amines on rabbit aortic strips.
Arch. Int. pharmacodyn. , 129, 1-2, 191-200.
- HANNA C. & ALPERT S. (1959).
Tachyphylaxis. III. Studies on the rabbit ear and
dog leg.
Arch. Int. pharmacodyn. , 119, 409-417.
- HANNA C. , HALLEN E. A. & DAIGNEAUT E. A. (1955)b. -
Tachyphylaxis II. Studies using methoxamine hydro-
chloride.
Fed. Proc. , 14, 349.

- HANNA C. & JOHNSON, H. K. (1955)a. -
Tachyphylaxis I. Studies using dl-p-hydroxy-amphetamine.
J. Pharmacol. , 113, 27.
- HARRIS E. J. & BURN G. P. (1949). -
The transfer of Sodium and Potassium ions between muscle and the surrounding medium.
Trans. Faraday Soc. , 45, 508-528.
- HENDERSHOT L. C. , WOODS L. A. & SEEVERS M. H. (1955). -
Tachyphylaxis to amines in isolated arterial strips.
Fed. Proc. , 14, 351.
- HOLTZ P. , HEISE R. & LÜDTKE K. (1939). -
Fermentativer Abbau von l. Dioxyphe nylalanin (Dopa) durch Niere.
Arch. Exp. Path. Pharmac. , 191, 87-118.
- HORITA A. & DILLE J. M. (1952). -
Attempts to restore the vasopressor response of amphetamine after tachyphylaxis.
J. Pharmacol. , 106, 381.
- HORITA A. & DILLE J. M. (1952). -
Mechanisms of the irreversibility of amphetamine tachyphylaxis.
J. Pharmacol. , 106, 396.
- HORITA A. , WEST Th. C. & DILLE J. M. (1953). -
Cardiovascular responses during amphetamine tachyphylaxis.
J. Pharmacol. , 108, 223-232.
- JACOBSEN E. & GAD I. (1940). -
Das Verhalten des β -phenylisopropylamine in Kaninchenorganismus.
Arch. Exp. Path. Pharmac. , 196, 34-42.
- JONESCU (1909). -
Pharmakologische Untersuchungen über Tetrahydronaphthylamin.
Arch. Exp. Path. Pharmac. , 60, 345-359.
- KEATINGE W. R. (1958). -
The effect of low temperatures on the responses of arteries to constrictor drugs.
J. Physiol. (London), 142, 395-405.

- KELLER R. E. & ELLENBOGEN W. C. (1952)
Determination of amphetamine in body fluids.
J. Pharmacol., 106, 77-82.
- KEUKY L. (1964). -
Etude de la réactivité de l'utérus de Cobaye aux pyro-
catécholamines en fonction de la dominance hormonale
femelle.
Thèse de Doctorat d'Université de Paris
(Pharmacie) LEGRAND. Ed., Paris.
- LAVOLLAY (J.) (1941). -
Prolongation des effets de l'adrénaline sur l'intestin
isolé de Cobaye, en présence de substances polyphéno-
liques naturelles dérivées de la Flavone (Phényl-benzo-
 γ -Pyrone).
C. R. Soc. Biol. (Paris), 135, 1193-1197.
- LEONARD E. (1957). -
Alteration of contractile response of artery strips by
a potassium - free solution, cardiac glycosides and
changes in stimulation frequency.
Amer. J. Physiol., 189, 185-190.
- LESIC R. & VARAGIC V. (1961). -
Effet of noradrenaline bretylium and cocaine on the
blood pressure response to tyramine in the rat.
Brit. J. Pharmacol., 16, 320-326.
- LEWIS J. H. & KOESSLER K. K. (1927). -
Demonstration of arterial constriction in vitro.
Arch. Int. Med., 39, 182-187.
- LOCKETT M. F. & EAKINS K. E. (1960). -
The release of sympathetic amines by tyramine from
the aortic walls of cats.
J. Pharmacol., 12, 270-275.
- Mc MILLAN W. H. (1959). -
A hypothesis concerning the effect of cocaine on the
action of sympathomimetic amines.
Brit. J. Pharmacol., 14, 385-391.
- Mc WILLIAM J. A. (1901). -
On the properties of the arterial and venous walls.
Proc. Roy. Soc. London, 69, 190-193.
- Mc WILLIAM J. A. (1902). -
On the Properties of the arterial and venous walls.
Proc. Roy. Soc. London, 70, 109-153.

- MALORNY G. & ORZECOWSKI G. (1940). -
 Untersuchungen über die Wirkungsweise der Sympathicomimetica.
 Arch. exp. Path. Pharmacol., 196, 245-265.
- MEYER O. B. (1906). -
 Über einige Eigenschaften der Gefäßmuskulatur mit besonderer Berücksichtigung der Adrenalinwirkung.
 Ztschr. f. Biol., 48, 352-397.
- MOORE J. I. & MORAN N. C. (1962). -
 Cardiac contractile force responses to ephedrine and other sympathomimetic amines in dogs after pretreatment with reserpine.
 J. Pharmacol., 136, 89-96.
- MÜGGE H. (1932). -
 Ein Beitrag zur Analyse der Wirkung des Ephedrins und einiger chemisch verwandter Substanzen.
 Arch. exp. Path. Pharmacol., 165, 230-243.
- ORZECOWSKI G. (1941). -
 Über die Wirkungsweise der Sympathicomimetica.
 IX. Die stoffliche Blockade spezifischer Grenzflächen als Ursache der Tachyphylaxie der Sympathicomimetica. Beeinflussung der Adrenalin oxydase.
 Arch. Exptl. Path. Pharmacol., 198, 27-33.
- PEART W. S. (1949). -
 The nature of splenic sympathin.
 J. Physiol. (London) 108, 491-501.
- PICK F. (1899). -
 Ueber Beeinflussung der ausströmenden Blutmenge durch die Gefäßweite ändernde Mittel.
 Arch. exp. Path. Pharmacol., 42, 399-452.
- PUGH C. E. M. & QUASTEL J. H. (1937). -
 Oxidation of aliphatic amines by brain and other tissues.
 Biochem. J., 31, 286-291.
- REIN H. (1937). -
 Über die Kreislauf und Stoffwechselwirkungen des β - (p-Oxyphenyl) - Isopropyl-Methylamins.
 Arch. Exptl. Path. Pharmacol., 187, 617-646.
- REINITZ N. (1929). -
 Einiges über die Wirkung des Ephedrins
 Skand. Arch. Physiol., 57, 138-158.

- RICHTER D. (1937). -
Adrenaline and amine oxydase.
Biochem. J., 31, 2022-2028.
- RICHTER D. (1938).
Elimination of amines in man.
Biochem. J., 32, 1763-1769.
- RIECHERT W. & GULDIN H. (1943).
Weitere vergleichenden pharmakologische Untersuchungen der Adrenalin - und Ephedrinkörper.
Arch. Exp. Path. Pharmacol., 200, 244-257.
- RIETSCHEL M. G. (1939). -
Zur Frage der Tachyphylaxie.
Arch. exp. Path. Pharmacol., 193, 454-473.
- ROBERTIS (de) E. (1961). -
Contribution of electro-microscopy to some neuropharmacological problems.
In : Proceedings of the First International Pharmacological Meeting, 5, 49-59.
- ROBERTIS (de) E. & BENNETT H. S. (1954). -
A submicroscopic vesicular component of Schwann cells and nerve satellite cells.
Exp. Cell. Res., 6, 543-545.
- RONDELL P. & GROSS F. (1960). -
Method for isometric recording from isolated vessels under various conditions.
Helv. Physiol. Acta, 18, 366-375.
- ROSSIGNOL P., KEUKY L., MASSE C. & VALETTE G. (1963)
Sensibilisation de l'utérus de Cobaye à l'adrénaline par la posthypophyse.
C. R. Soc. Biol., 157, 1230-1233.
- RUDZIK A. D. & MILLER J. W. (1963). -
The effect of administration of various phenylalkyl hydrazines on the catecholamine content and rate of contractions of the rat uterus.
J. Pharmacol., 139, 69-72.
- SAVINI E. C. (1964). -
De la tachyphylaxie.
Actualités pharmacol. 17e Série, Masson et Cie Ed., Paris.

SCHAYER R. W. (1953). -

In vivo inhibition of monoamine oxidase studied with radioactive tyramine.

Proc. Soc. Exp. Biol. et Med., 84, 60-63.

SCHAEPPDRYVER (de) A. F. (1963). -

Pharmacologie de la transmission sympathique périphérique.

Actualités pharmacologiques, 15e Série.

Masson & Cie Ed. Paris, p. 225-255.

SCHAUMANN D. (1928). -

Über den Wirkungs-mechanismus des Ephedrins und den Unterschied in der Wirkungstärke zwischen seinen Isomeren.

Arch. exp. Path. Pharmac., 138, 208-218.

SCHAUMANN D. (1931). -

Über Oxy-Ephedrine.

Arch. exp. Path. Pharmac., 160, 127-176.

SCHMITERLÖW C. G. (1948). -

Depressor and Pressor Activity of Extracts from the Aortic Wall of Cattle.

Acta physiol. Scand., 15-16, 47-56.

SCHMITERLÖW C. G. (1948). -

Nature and occurrence of Pressor and Depressor substances in extracts from blood vessels.

Acta physiol. Scand., 16, suppl., 56-113.

SCHÜBEL K. (1930). -

Ephetonin und vaso-motorische Umkehr.

Arch. exp. Path. Pharmac., 157, 113.

SCHÜMANN H. J. (1957). -

The distribution of adrenaline and noradrenaline in chromaffin granules from the chicken.

J. Physiol. (London), 137, 318-326.

SCHÜMANN H. J. (1958). -

Über den Noradrenalin und ATP-Gehalt sympathischer Nerven.

Arch. exp. Path. Pharmac., 233, 296-300.

SCHÜMANN H. J. (1959). -

Über den Hydroxytyramingehalt sympathischer Nerven und sympathisch innervierter Organe.

Arch. exp. Path. Pharmac., 236, 44-46.

- SCHUMANN H. J. , WEIGMANN E. (1960). -
 Über den Angriffspunkt der indirekten Wirkung
 sympathicomimetischer Amine.
 Arch. exp. Path. Pharmac. , 240, 275-284.
- SEAGER L. D. (1952). -
 The rôle of the heart in the phenomenon of tachyphylaxis to vaso-pressor compounds.
 J. Pharmacol. , 106, 413.
- SEAGER L. D. & WEISS W. (1949). -
 Tachyphylaxis of sympathomimetic drugs.
 Fed. Proc. , 8, 331.
- STEPHENSON R. P. (1956). -
 A modification of receptor theory.
 Brit. J. Pharmacol. , 11, 379-393.
- STRONG K. C. (1938). -
 Study of structure of media of distributing arteries by method of microdissection.
 Anat. Rec. , 72, 151-167.
- TABOR C. W. , TABOR H. & ROSENTHAL S. M. (1954). -
 Purification of amine oxidase from beef plasma.
 J. Biol. Chem. , 208, 645-661.
- TRENDELENBURG U. (1963). -
 Supersensitivity and subsensitivity to sympathomimetic amines.
 Pharmacol. Rev. U. S. A. , 15, 225-276.
- VALETTE G. (1963). -
 Étude de la tachyphylaxie dans le cas de l'Ephédrine.
 Thérapie. 18, 744-751.
- VALETTE G. , COHEN Y. & HUIDOBRO H. (1960).
 Effets de perfusion de noradrénaline sur la tachyphylaxie à l'éphédrine chez le Chien.
 J. Physiol. (Paris), 52, 238-239.
- VALETTE G. , MASSE C. (1959). -
 Sur l'interprétation du phénomène de tachyphylaxie : l'action de l'Ephédrine sur l'utérus isolé de Cobaye.
 C. R. Soc. Biol. , 153, 260-263.

- VALETTE G. & MASSE C. (1960). -
 Sur l'interprétation du phénomène de tachyphylaxie.
 Exaltation par le Catéchol de l'action de l'Ephedrine
 sur l'utérus isolé de Cobaye.
 C. R. Soc. Biol., 154, 318-321.
- VALETTE G. & MASSE C. (1960). -
 L'action tachyphylactique de l'éphédrine sur l'utérus
 isolé de Cobaye.
 J. Physiol. (Paris), 52, 240-241.
- VALETTE G. et Mme NGUYEN-BA-MUOI (1962)
 De l'emploi de segments d'aorte de Rat pour le titrage
 de solutions d'adrénaline.
 Ann. Pharm. Fr., 20, 577-582.
- VELDSTRA H. (1956). -
 Synergism and potentiation (with special reference to
 the combination of structural analogues)
 Pharmacol. Rev. 8, 339-387.
- WEISSBACH H., REDFIELD B. G. & UDENFRIEND S. (1957). -
 Soluble monoamine oxidase ; its properties and
 actions on serotonin.
 J. Biol. Chem., 229, 953-963.
- WERLE E. & ROEWER F. (1952). -
 Über tierische und pflanzliche Monoaminoxidasen.
 Biochem. Ztschr., 322, 320-326.
- WEST T. C. & DILLE J. M. (1953). -
 Reversal of the depressor effects of tetraethylam-
 monium ion and of dihydro-ergotamine in the
 amphetamine tachyphylactic dog.
 J. Pharmacol., 108, 233-239.
- WINDER C. V., ANDERSON M. M. & PARKE H. C. (1948). -
 Comparative properties of six phenethylamines with
 observations on the nature of tachyphylaxis.
 J. Pharmacol., 93, 63-80.
- WURZEL M., PRUSS T., WEISS W. & MAENGWYN-DAVIES G. D.
 (1960). -
 Modification of rabbit aortic strip technic for Catechol-
 amine (4-point). Assay and Pharmacological Studies.
 Proc. Soc. Exp. Biol., 105, 659-661.

ZELLER E. A. & BARSKY J. (1952). -

In vivo inhibition of liver and brain monoamine oxidase
by 1-isonicotinyl-2-isopropyl hydrazine.

Proc. Soc. exp. Biol., 81, 459-461.

ZELLER E. A., BARSKY J., FOUTS J. R., KIRCHHEIMER W. F.
& VANORDEN L. S. (1952). -

Influence of isonicotinic acid hydrazide (INH)
and 1-isonicotinyl-2-isopropyl hydrazide (IIH)
on bacterial and mammalian enzymes.

Experientia, 9, 349-350.

oo0oo

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE ADRENERGIQUE
AU NIVEAU PERIPHERIQUE :
ASPECTS MORPHOLOGIQUES, CHIMIQUES ET FONCTIONNELS

Vu et approuvé :

Paris, le 24 novembre 1964

Le Doyen de la Faculté des Sciences

Marc ZAMANSKY

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean ROCHE



EDITIONS AGEMP
8 RUE DANTE
- PARIS V^e -